Machine Translated by Google

Tossicità del vaccino a mRNA

D4CE.org

Michael, Palmer, MD

Sucharit Bhakdi, MD Margot DesBois, BA

Brian Hooker, dottore di ricerca David Rasnick, dottore di ricerca

Mary Holland, J.D Catherine Austin Fitts

Machine Translated by Google

Tossicità del vaccino a mRNA

D4CE.org

Testo e illustrazioni di Michael Palmer, MD

con il contributo di

Sucharit Bhakdi, MD

Margot DesBois, BA

Brian Hooker, dottore di ricerca

David Rasnick, dottore di ricerca

Mary Holland, J.D

Catherine Austin Fitts

Machine Translated by Google

© Medici per l'etica COVID (2023)

Questo lavoro è concesso in licenza in base alla licenza internazionale Creative Commons Attribution-NonCommercial ShareAlike 4.0 (CC BY-NC-SA 4.0). Ciò significa che sei libero di condividere il libro e di adattare e riutilizzare il contenuto, ma solo per scopi non commerciali. In tal caso, è necessario attribuire un credito appropriato a questa fonte, fornire un collegamento alla licenza e indicare se sono state apportate modifiche al materiale che è stato riutilizzato. Per adattamenti commerciali, comprese le traduzioni in altre lingue, si prega di contattare gli autori.

Esente da questi requisiti è il riutilizzo di piccole porzioni di questo lavoro che equivale a fair use. Sono esenti anche le immagini e le citazioni in quest'opera che sono state tratte da varie altre opere come indicato. Gli autori considerano
l'uso di questi materiali in questo libro sia consentito secondo le regole del fair use.

Per ulteriori dettagli, visitare:

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/.

Questa è la versione 1.0 (28 luglio 2023). Per verificare la presenza di versioni aggiornate di questo documento, visitare la sua home page:

https://d4ce.org/mRNA-vaccine-toxicity/

Una versione stampata può essere trovata su

https://tinyurl.com/mRNA-vaccine-toxicity

Per commenti, domande e correzioni, inviare un'e-mail a

mRNA-vaccine-tossicità@posteo.net

Grafica di copertina creata da Jeremy Nell di https://jermwarfare.com/ per il Rapporto Solari (https://home.solari.com/) e utilizzato con autorizzazione.

Machine Translated by Google

Alla memoria del Prof. Arne Burkhardt, MD

1944-2023

Arne era un abile patologo, che nel 2021 è uscito dal suo meritato pensionamento per indagare sulle lesioni e sulla morte causate dai vaccini COVID basati sui geni.

Il lavoro instancabile ed esperto di Arne ha fornito una chiara prova dell'infiammazione indotta dal vaccino nei vasi sanguigni e in tutti i principali organi. Poco prima della sua morte, Arne aveva presentato le sue conclusioni al Parlamento europeo a Bruxelles.

Siamo profondamente grati ad Arne per la sua dedizione, il suo coraggio e la sua gentilezza. Resterà nei nostri cuori per sempre.

Machine Translated by Google

Contenuti

Questione frontale io

Diritto d'autore iii
Dedica iv
Elenco delle figure viii
Elenco delle tabelle xi

Prefazione di Mary Holland xii

Prefazione xv

1. Introduzione 1

1.1 I vaccini a mRNA sono pericolosi in linea di principio o lo sono danno osservato accidentale? 1
1.2 I vaccini COVID-19 non hanno mai riguardato la tua salute . . . 1
1.3 L'uso improprio delle autorizzazioni all'uso urgente, e il rottura delle tutele regolamentari 2
1.4 Perché è stato scritto questo libro 4

2 Alcuni elementi di virologia e immunologia 6

2.1 Il ciclo di vita di un virus 6
2.2 Immunità ai virus 11
2.3 Come si formano i serbatoi altamente diversi di cellule T e cellule B origine? 20
2.4 Memoria immunologica 22
2.5 Immunità incrociata 23
2.6 Chi controlla veramente le infezioni virali: anticorpi, o cellule T citotossiche? 26
2.7 Immunità ai virus respiratori: sistemica vs immunità mucosale 27
2.8 Strategie vaccinali 29

Machine Translated by Google

2.9 Appendice: alcune prove di frode nella clinica di Pfizer prove 36

3 Meccanismi immunologici di danno da vaccini a mRNA 39

3.1 I vaccini a mRNA sono distribuiti in tutto il corpo e pregiudicare prominente i vasi sanguigni 39

3.2 L'espressione della proteina spike nel corpo è diffuso e duraturo 41

3.3 Gli LNP del vaccino a mRNA volano sotto il radar del sistema immunitario 43

3.4 Induzione di malattie autoimmuni 45

3.5 Immunosoppressione indotta da vaccino 49

3.6 Il meccanismo fondamentale del danno da mRNA vaccini è del tutto generale 51

4 Evidenza patologica di danno immunologico dovuto a Vaccini a mRNA 52

4.1 Principali tecniche utilizzate in istopatologia 52

4.2 Fonti di prova 55

4.3 Vasculite indotta da vaccinazione mRNA 55

4.4 Attacco immunitario a cellule e tessuti organo-specifici . . 62

5 Farmacocinetica e tossicità lipidica dei vaccini a mRNA 5.1 **78**

Struttura e funzione delle nanoparticelle lipidiche 78

5.2 Farmacocinetica dei vaccini a mRNA 85

5.3 Tossicità delle nanoparticelle lipidiche 92

5.4 Appendice: Prove di produzione scadente Qualità dei vaccini mRNA COVID-19 96

6 Genotossicità dei vaccini a mRNA 101

6.1 Genotossicità dei lipidi cationici sintetici 102

6.2 Trascrizione inversa delle sequenze di mRNA del vaccino in DNA 104

6.3 DNA plasmidico contaminante in Pfizer e Moderna vaccini mRNA 109

6.4 Rischi noti e plausibili posti dalle copie del DNA di geni non self 110

7 Epidemiologia degli eventi avversi del vaccino mRNA COVID-19 115

Margot DesBois, BA e Brian S. Hooker, Ph.D.

7.1 Introduzione 115

Machine Translated by Google

7.2 Eventi avversi generali, eventi avversi gravi, Morte, ricovero, eventi potenzialmente letali . . . 115
7.3 Eventi cardiaci . . . 119
7.4 Eventi trombotici . . . 125
7.5 Eventi neurologici . . . 126
7.6 Eventi immunologici . . . 129
7.7 Eventi riproduttivi . . . 129
7.8 Conclusione . . . 133

8 AIDS e HIV: il progetto per la perversione della medicina Scienza **135**
David Rasnick, Ph.D.

8.1 L'AIDS non si comporta come una nuova malattia contagiosa 137
8.2 AIDS e abuso di droghe 138
8.3 La critica scientifica di Peter Duesberg all'HIV/AIDS ipotesi . . . 139
8.4 L'HIV non si trasmette sessualmente 140
8.5 La ricerca di Kary Mullis di prove che l'HIV causi l'AIDS 141
8.6 La crocifissione di un dissidente 142
8.7 AIDS in Africa . . . 144
8.8 Lo sfortunato tentativo di Thabo Mbeki di arrivare alla verità sull'AIDS . . . 146
8.9 Alcune prove per sfidare l'ortodossia dell'AIDS . . . 150

9 Sintesi e conclusioni **153**
9.1 Il meccanismo chiave della tossicità del vaccino a mRNA . . . 153
9.2 Il meccanismo immunologico del danno è completamente generale . . . 154
9.3 Potrebbe tornare alle buone pratiche di fabbricazione abolire la tossicità dei vaccini mRNA? 155
9.4 Se i vaccini a mRNA sono intrinsecamente pericolosi, perché lo sono ci hanno sollecitato e persino imposto? 155
9.5 Cosa possiamo fare? . . . 156

Postfazione di Catherine Austin Fitts **157**

Riferimenti **161**

Machine Translated by Google

Lista delle figure

1.1 Mortalità giornaliera per tutte le cause in Francia da marzo a giugno per gli anni 2018, 2019 e 2020 3

2.1 Cenni sulla moltiplicazione virale e sull'espressione proteica (semplificato) 7

2.2 La funzione del genoma dell'RNA del coronavirus, rispetto all'mRNA cellulare 9

2.3 Ingresso cellulare e rimozione del rivestimento di e virus avvolti 10

2.4 Meccanismi effettori immunitari antivirali 12

2.5 Formazione di complessi di attacco alla membrana del complemento pori sui globuli rossi 14

2.6 Blocco e interazione chiave della proteina legata a MHC1 frammenti e recettori delle cellule T delle cellule T citotossiche . . 17

2.7 Attivazione della produzione di anticorpi 19

2.8 Selezione clonale dei linfociti T 21

2.9 Risposte anticorpali sieriche a primarie e secondarie infezione da virus 22

2.10 Anticorpi SARS-CoV-2 nel siero di COVID-19 pazienti 24

2.11 Anticorpi IgG cross-reattivi indotti da SARS-CoV-2 infezione 25

2.12 Meccanismi d'azione dei vaccini genici 34

2.13 Prove di frode negli studi clinici di Pfizer 37

3.1 Come i vaccini a mRNA danneggiano i vasi sanguigni e causano coagulazione 40

3.2 I vaccini a mRNA volano sotto il radar del sistema immunitario 43

Machine Translated by Google

4.1 Tessuto epatico normale (colorazione HE) 53
4.2 Illustrazione schematica dell'immunoistochimica . . . 54
4.3 Rilevazione della proteina spike nei piccoli vasi sanguigni mediante immunoistochimica 56
4.4 Vasculite dei vasi sanguigni piccoli e grandi 57
4.5 Coaguli di sangue nel tessuto polmonare 60
4.6 Nefropatia da IgA dopo vaccinazione con mRNA 61
4.7 Biopsie del muscolo cardiaco da un caso di miocardite dopo vaccinazione mRNA 63
4.8 Un caso di miocardite rapidamente fatale dopo mRNA vaccinazione 64
4.9 Tessuto polmonare normale e alveolite polmonare dopo mRNA vaccinazione 66
4.10 Istopatologia dell'encefalite 69
4.11 Epatite autoimmune-simile dopo vaccinazione con mRNA . 74
4.12 Vasculite della milza indotta da vaccino 76

5.1 Struttura di una nanoparticella lipidica di mRNA 79
5.2 Strutture molecolari dei lipidi sintetici contenuti nei vaccini Pfizer e Moderna COVID-19 80
5.3 Come le nanoparticelle lipidiche del vaccino acquisiscono il loro "corona biomolecolare" 81
5.4 Endocitosi mediata da recettori delle lipoproteine 82
5.5 Destini intracellulari delle particelle di vaccino a mRNA 83
5.6 Fusione di una nanoparticella di DNA/lipide con l'endosoma membrana 84
5.7 Distribuzione organica nel ratto di un mRNA modello vaccino con la stessa composizione lipidica del Vaccino Pfizer/BioNTech 87
5.8 Andamento temporale dei livelli di tessuto epatico dei due sintetici lipidi contenuti nel vaccino COVID-19 di Pfizer 91
5.9 Variabilità da lotto a lotto dell'incidenza di eventi avversi 99

6.1 Come il retrotrasposone LINE-1 può copiare un vaccino mRNA nel DNA e inserirlo nel genoma della cellula ospite 106
6.2 Rilevazione di copie del gene codificato per la proteina spike dal vaccino Pfizer all'interno del DNA cellulare di a linea di cellule epatiche umane 108

Machine Translated by Google

7.1 Casi di miocardite dopo vaccinazione contro COVID-19 mRNA segnalati al VAERS tra dicembre 2020 e Agosto 2021 121

8.1 Legge di Farr delle malattie contagiose acute ea lungo termine tendenza delle infezioni da HIV nella popolazione degli Stati Uniti 137

8.2 Persone sieropositive arrabbiate marciano per Durban, Sudafrica 147

8.3 Correlazione negativa tra HIV e sifilide prevalenza in Sudafrica 151

Machine Translated by Google

Elenco delle tabelle

7.1 Rischi relativi di morte e malattia da COVID-19
vaccini rispetto ai vaccini antinfluenzali 118

Machine Translated by Google

Prefazione

Mary S. Holland, presidente e consigliere generale (in congedo),
Difesa della salute dei bambini

Chiunque sia vivo oggi può essere perdonato per aver sperimentato PTSD (Disturbo post traumatico da stress) su tutto ciò che riguarda COVID: i blocchi, l' allarmismo, il mascheramento, i test, la censura, la soppressione di trattamenti efficaci, le iniezioni genetiche sperimentali forzate , e le ferite e le morti pervasive. Dopo tre anni di orrore, è umano voler lasciarsi tutto alle spalle e dimenticare. Eppure questo libro chiarisce abbondantemente che lo faremmo a nostro rischio e pericolo.
Questa guerra non dichiarata contro l'umanità non è finita e dobbiamo armarci di conoscenza.

Lo scopo del libro è spiegare cosa significa la tossicità del vaccino mRNA COVID-19 per i futuri vaccini mRNA. Delinea tre potenziali meccanismi che probabilmente spiegano ciò che è accaduto: (1) la tossicità delle nanoparticelle lipidiche; (2) la tossicità delle proteine spike indotte dal vaccino; e (3) la risposta del sistema immunitario a loro. Conclude che la risposta del sistema immunitario alle proteine spike è il fattore tossico più significativo perché corrisponde sia ai risultati dell'autopsia di infiammazione e danno al sistema immunitario sia in contrasto con i meccanismi teorici del danno.

La conclusione del libro è desolante: *"Ogni futuro vaccino a mRNA indurrà le nostre cellule a produrre il proprio antigene specifico, correlato al particolare microbo che prende di mira. Dobbiamo quindi aspettarci che ciascuno di questi vaccini induca un danno immunologico su una scala simile a quella a cui abbiamo assistito con quelli diretti contro il COVID-19".* Riconoscendo che una miriade di vaccini mRNA sono in cantiere o già sul mercato - contro l'influenza, l'RSV, l'HIV, la malaria, il cancro, le allergie, le malattie cardiache, solo per citarne alcuni - questa conoscenza è tanto agghiacciante quanto critica.

Machine Translated by Google

Il libro avverte: “Prima di tutto, dobbiamo accettare di essere davvero nel mirino dei nostri governi. Invece di fare affidamento sulla loro guida infida e malvagia, dobbiamo quindi fare attenzione a noi stessi e ai nostri cari, fare le nostre ricerche e cercare onesti consigli sulla salute ovunque si possano trovare, sia all'interno che all'esterno dei luoghi stabiliti della scienza e della medicinale."

Tieni tra le mani un primer indispensabile. Il libro è completo, attinge a un'ampia gamma di letteratura scientifica pubblicata, ragionevolmente breve e altamente leggibile - 156 pagine di testo e 20 pagine di citazioni - fornendo la lettura richiesta su virologia, immunologia e tossicologia. Ha citazioni eccellenti, illustrazioni di meccanismi virali e immunitari e fotografie di tessuti colorati di coloro che sono morti a causa di iniezioni di COVID-19.

Il capitolo sull'epidemiologia degli eventi avversi del vaccino mRNA COVID-19 è illuminante, esaminando i vasti danni fino ad oggi. Qui apprendiamo che sono state somministrate 13 miliardi di dosi di vaccino COVID
in tutto il mondo, quasi due dosi per ogni persona sul pianeta. E gli Usa hanno erogato 650 milioni di dosi, provocando milioni di eventi avversi. I tipi di lesioni sono notevoli per la loro ampiezza, tra cui miocardite , coagulazione del sangue in tutto il corpo e danni neurologici, immunologici e riproduttivi. Tuttavia, il CDC ha l'audacia di definire i vaccini "sicuri" e di raccomandarli a tutte le persone dai 6 mesi in su almeno su base annuale.

Il capitolo finale di David Rasnick racconta come l'AIDS e l'HIV siano diventati il "modello per la perversione della scienza medica" che continuiamo a vivere oggi. Negli anni '80, il dottor Tony Fauci ha avviato la "scienza tramite comunicato stampa", proclamando e applicando una narrativa sull'AIDS del tutto non provata. Rasnick spiega in modo convincente che l'AIDS o la todossia è falsa, non essendo mai stata dimostrata nonostante 40 anni e miliardi di dollari investiti. Lui scrive:

[A] Per quanto possa sembrare incredibile, non c'è stato un singolo studio scientifico progettato o condotto per determinare se l' AIDS, o anche l'HIV, sia o meno trasmesso sessualmente. . . .

Dalla seconda guerra mondiale, ma soprattutto negli ultimi decenni, il soffocamento del dibattito e la persecuzione dei dissidenti si sono radicati praticamente in tutti i principali campi della scienza negli Stati Uniti. È particolarmente virulento nelle cosiddette scienze biomediche. . . .

Machine Translated by Google

> *La congiunzione di governo, grandi imprese e accademia contro la quale il presidente Eisenhower mise in guardia nel 1961 ora governa il mondo. . . . La frode COVID-19 è la truffa dell'AIDS scritta in grande. . . . Siamo nel mezzo di un'acquisizione totalitaria globale e le cose andranno molto peggio nei prossimi mesi.*

La conclusione generale del libro fa eco a Rasnick:

> *Non è possibile interpretare le azioni delle autorità come "onesti errori". Sono successe troppe cose che indicano inequivocabilmente un programma sinistro dietro i vaccini COVID-19 basati sui geni. L'approvazione frettolosa senza necessità, le minacce dirette e la coercizione, la censura sistematica della scienza onesta e la soppressione della verità sulle numerose vittime del vaccino uccise o gravemente ferite sono andate avanti per troppo tempo per consentire qualsiasi dubbio sull'intenzione e scopo. I nostri governi e gli organismi amministrativi nazionali e internazionali stanno conducendo una guerra non dichiarata contro tutti noi. . . [T] questa guerra va avanti da decenni e dobbiamo aspettarci che continui e si intensifichi.*

Sebbene queste informazioni fondate siano sia allarmanti che deprimenti , la conoscenza è potere. Se affrontiamo la realtà che i danni passati e futuri causati dai vaccini a mRNA sono sia intenzionali che inevitabili, possiamo proteggere noi stessi e i nostri cari. Uomo avvisato mezzo s

Leggi questo libro e tienilo vicino come riferimento finché non avremo voltato pagina su questo oscuro capitolo della storia globale.

Machine Translated by Google

Prefazione

Lo scopo di questo libro è quello di esaminare e comprendere i danni causati dai vaccini mRNA COVID-19 e trarre da questa analisi le giuste lezioni sull'uso dei vaccini mRNA contro le malattie infettive in generale. Sosteniamo che, nonostante una cospirazione del silenzio e della censura nei media e in gran parte dell'establishment scientifico, il danno arrecato dai vaccini a mRNA COVID-19 è ora chiaro oltre ogni dubbio. Questa valutazione è supportata sia da prove statistiche che da riscontri patologici sui materiali autoptici e bioptici delle vittime del vaccino. Gli aspetti statistici sono affrontati nel capitolo 7, fornito dai ricercatori di Children's Health Defense Margot DesBois e Brian Hooker. Il capitolo 4 sulla patologia si basa in parte sulla letteratura peer-reviewed, ma in misura significativa anche sul lavoro di Arne Burkhardt, un patologo tedesco molto anziano, che ha fatto le sue scoperte non ancora pubblicate sui materiali dell'autopsia di numerose vittime del vaccino a nostra disposizione. Sfortunatamente, Arne è stato strappato a noi, e al suo lavoro in corso, dalla sua inaspettata scomparsa il 30 maggio 2023. Siamo profondamente rattristati, ma allo stesso tempo profondamente grati per i suoi contributi eccezionali e di fondamentale importanza.

Dalla nostra analisi dei dati statistici e dei risultati patologici, deduciamo che l'esperienza con questi vaccini presagisce livelli simili di pericolo e danno con i futuri vaccini mRNA, indipendentemente dal particolare antigene microbico o antigeni che possono codificare. Per rendere le nostre ragioni comprensibili ai non specialisti, anteponiamo la nostra esplorazione delle prove con un'introduzione ad alcuni aspetti fondamentali dell'immunologia (Capitolo 2), nonché alle interazioni tra vaccini a mRNA e sistema immunitario (Capitolo 3) .

Una delle lezioni più sorprendenti degli ultimi tre anni è il grado di putrefazione e sovversione della medicina in tutti i suoi aspetti: scienza medica, medicina clinica e salute pubblica. I recenti avvenimenti in questa categoria avrebbero sicuramente meritato una discussione anche qui. Tuttavia, m

Machine Translated by Google

è già stato detto su questo argomento da altri. Pertanto, abbiamo scelto invece di fornire una prospettiva storica, sotto forma del pezzo di David Rasnick su AIDS e HIV nel capitolo 8. David sostiene con forza che le manipolazioni che abbiamo visto con COVID erano già state utilizzate decenni fa per forzare la scienza imperfetta e vere e proprie bugie su un pubblico ignaro e trattamenti dannosi su coloro dichiarati portatori di questa presunta infezione virale mortale.

Si dice spesso che in guerra la verità è la prima vittima. Nell'era COVID , molti di noi si sono svegliati alla guerra contro le persone che viene intrapresa usando la scienza ingannevole e misure dannose di "salute pubb Il capitolo di David chiarisce che questa guerra va avanti da molto tempo. Dobbiamo quindi aspettarci che continui. Con questo libro vogliamo aiutarvi a proteggere voi stessi e i vostri cari da attacchi così premeditati alla vostra salute, alla vostra vita e alla vostra libertà.

Machine Translated by Google

1. Introduzione

I vaccini mRNA COVID-19 sono stati la prima applicazione della tecnologia mRNA allo scopo dichiarato di immunizzazione contro una malattia infettiva. Tuttavia, i vaccini a mRNA contro una serie di altri agenti infettivi sono già in lavorazione [1]. Lo scopo di questo libro è aiutarti a comprendere gli effetti che tali futuri vaccini potrebbero avere sulla tua salute. Sebbene le prove disponibili siano finora limitate ai vaccini COVID-19, i modelli di danno osservati con questi indicano problemi fondamentali che ci si deve aspettare che si ripresentino con il futuro mRNA contro altri agenti patogeni.

1.1 I vaccini mRNA sono pericolosi in linea di principio o il danno osservato è accidentale?

I fatti presentati in questo libro chiariranno che i vaccini mRNA COVID-19 hanno causato danni molto significativi. Potremmo chiederci se questo danno sia stato causato da questi vaccini che funzionano come previsto, o piuttosto da ingredienti o contaminanti non dichiarati. Questa domanda non può essere respinta a priori. Diversi tipi di contaminazioni sono stati chiaramente documentati; e inoltre, c'è una differenza insolitamente ampia nel tasso di eventi avversi tra i lotti degli stessi vaccini COVID-19, il che indica come minimo che questi non sono stati prodotti secondo standard coerenti (vedere Sezione 5.4). Ciascuno di questi fattori può potenzialmente influenzare la tossicità. Tuttavia, affermeremo che la maggior parte dei gravi danni osservati è meglio compresa termini di questi vaccini che fanno ciò per cui sono progettati; il danno non è accidentale ma piuttosto integrato nella tecnologia dell'mRNA.

1.2 I vaccini COVID-19 non hanno mai riguardato la tua salute

La storia ufficiale della "pandemia" di COVID-19 è un miscuglio sbalorditivo di sciocchezze non scientifiche e vere e proprie bugie [2]. Questo è iniziato già con i racconti sulla presunta origine naturale del virus SARS-CoV-2,

Machine Translated by Google

che divenne insostenibile non appena la virologa cinese Li-Meng Yan e i suoi colleghi pubblicarono la loro analisi dettagliata del genoma virale, rivelando tracce inequivocabili di manipolazione di laboratorio [3, 4]. Mentre non sappiamo ancora con certezza chi sia stato o meno coinvolto nella creazione di questo virus chimerico, questa domanda non è davvero cruciale: le assurde e prevedibilmente dannose "misure di risposta", che sono state imposte rapidamente e di pari passo da l'OMS e dalla maggior parte dei governi nazionali del mondo, hanno rivelato chiaramente e presto che il virus e queste misure facevano parte della stessa agenda. Già all'inizio del 2020, Klaus Schwab e Thierry Malleret, nel loro libro *COVID-19: The Great Reset* [5], ce lo spiegavano chiaramente:

> *La crisi mondiale innescata dalla pandemia di coronavirus. . . sta portando sconvolgimenti economici di proporzioni monumentali. . . . Al momento in cui scriviamo (giugno 2020), la pandemia continua a peggiorare a livello globale. Molti di noi stanno riflettendo su quando le cose torneranno alla normalità. La risposta breve è: mai.*

L'affermazione palesemente falsa degli autori secondo cui la "pandemia continua a peggiorare" a partire da giugno 2020 - vedi ad esempio la figura 1.1 - tradisce il gioco : Klaus Schwab e i suoi compari al World Economic Forum stanno usando COVID-19 come randello per infliggere sul mondo la loro premeditata "interruzione economica di proporzioni monumentali" e per inaugurare la loro distopica "nuova normalità". Misure precoci come la chiusura di piccole imprese, scuole e luoghi di culto hanno causato gravi danni ai nostri mezzi di sussistenza e alla qualità della nostra vita.

Tuttavia, il peggio doveva venire con l'introduzione dei vaccini COVID-19 basati sui geni. Sebbene ora vi siano prove schiaccianti di lesioni gravi e morte dovute a questi prodotti (vedere i capitoli 4 e 7), queste prove si stanno ancora facendo strada solo lentamente nella consapevole Si può sostenere che questi rischi non erano semplicemente accettati ma intenzionali; l'intero processo di sviluppo e approvazione sembra essere stato progettato per nascondere i pericoli e affrettare questi vaccini dannosi sul mercato.

1.3 L'uso improprio delle autorizzazioni all'uso urgente, e il rottura delle tutele regolamentari

La prima autorizzazione all'uso di emergenza (EUA) è stata concessa nel dicembre 2020 dalla FDA e riguardava il vaccino Pfizer. Presto seguirono le approvazioni di altri vaccini e da parte delle autorità di regolamentazione in altre giurisdiz

Machine Translated by Google

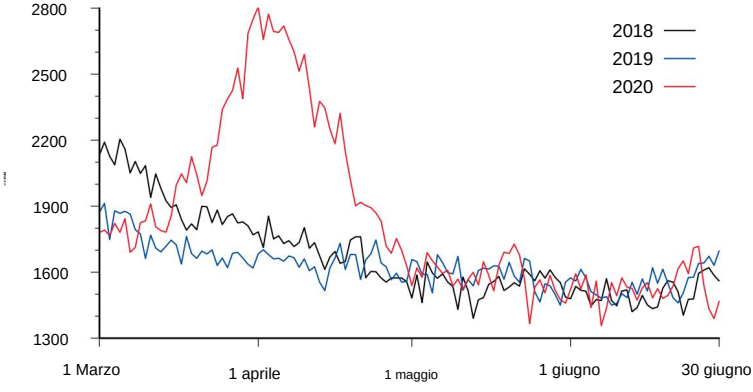

Figura 1.1 Mortalità giornaliera per tutte le cause in Francia (compresi i territori d'oltremare) da marzo a giugno per gli anni 2018, 2019 e 2020. Dato adattato da uno studio di Rancourt et al. [6], che attribuiscono il picco di marzo e aprile a le misure di isolamento del governo che sono state imposte subito dopo il Dichiarazione dell'OMS sulla "pandemia" di COVID-19.

Ma queste frettolose approvazioni erano davvero giustificate? La risposta è no, per due motivi:

1. Già prima delle approvazioni sapevamo che non c'era una vera emergenza . Tra la metà e la fine del 2020, sono stati condotti diversi studi epidemiologici apparso che ha mostrato che il tasso di mortalità per infezione di COVID-19 era dell'ordine dallo 0,15% allo 0,2% in tutte le fasce d'età, con un molto forte pregiudizio verso le persone anziane che avevano comorbilità [7-9]. Questo tasso non supera l'intervallo comunemente osservato con ondate di influenza ricorrenti ogni anno, contro le quali la vaccinazione generale non è ritenuto necessario.
2. COVID-19 può essere curato. Le linee guida per tale trattamento sono state sviluppate in collaborazione da un ampio gruppo di medici esperti e pubblicato già nel 2020 [10]. Sono disponibili opzioni di trattamento sia per la fase iniziale della malattia, alla quale si pone l'accento sull'inibizione della replicazione virale e per la fase successiva, in cui il trattamento antinfiammatorio è più importante [11]. Due farmaci che hanno stati usati con successo nella fase iniziale sono l'idrossiclorochina e ivermectina.

L'ivermectina è anche ampiamente utilizzata nel trattamento del parassita tropicale malattie come l'oncocercosi (cecità fluviale), e per questo motivo è nell'elenco dei farmaci essenziali dell'OMS. Eppure, con il COVID-19, il

Machine Translated by Google

L'OMS ha ritenuto opportuno mettere in guardia contro l'uso di questo stesso farmaco ben noto e sicuro al di fuori degli studi clinici [12]. Tale politica non può essere razionalmente giustificata ed è stata opportunamente ignorata dalle autorità sanitarie nazionali o regionali e ignorata dai singoli medici di tutto il mondo. Con l'idrossiclorochina, la situazione

La gravità limitata della malattia virale e la disponibilità di un trattamento efficace annullano la logica per l'uso di emergenza dei vaccini contro COVID-19; e questo era già ben compreso quando furono concesse le prime autorizzazioni del genere. Ma non solo non c'era alcuna motivazione valida per nemmeno contemplare tali EUA: l'emissione si basava su una documentazione incompleta e palesemente fraudolenta fornita dai produttori. Alcune prove di tale frode, che avrebbero dovuto essere scoperte dalle autorità di regolamentazione ma apparentemente non lo sono state, sono presentate qui nella Sezione 2.9.

Da allora è continuata l'attività cinica e sconsiderata da parte dei produttori, dei regolatori e delle autorità sanitarie. Le donne incinte e le madri che allattano, che erano state escluse dagli studi clinici abbreviati e superficiali, sono state comunque incoraggiate a ricevere i vaccini immediatamente dopo la somministrazione delle EUA, il che comporta rischi inaccettabili per la loro fertilità e per la salute dei bambini (vedere Sezione 7.7). Questo rischio è sottolineato dal rilevamento dell'mRNA del vaccino nel latte delle madri che allattano subito dopo la vaccinazione [13]. Inoltre, anche se le segnalazioni di eventi avversi gravi sono aumentate rapidamente nel VAERS e in altri importanti database, da allora gli EUA sono stati estesi a gruppi di età sempre più giovani e ora si applicano anche a neonati e bambini.

Le varie contaminazioni rilevate in numerosi lotti di produzione dei vaccini da ricercatori terzi (cfr. sezione 5.4) rafforzano l'idea che nessuno protegga la qualità dei vaccini e gli standard di produzione. È chiaro, quindi, che la FDA e altri regolatori nazionali e internazionali non aderiscono più a nessuno standard etico e professionale tradizionale.

1.4 Perché è stato scritto questo libro

Sebbene rimanga necessario e urgente informare il pubblico dei rischi e dei danni manifesti causati dai vaccini COVID-19, il motivo principale per cui abbiamo scritto questo libro era un altro. È chiaro che la tecnologia del vaccino a mRNA sarà presto estesa a patogeni diversi da SARS-CoV-2; al momento della stesura di questo documento, studi clinici per tali vaccini

Machine Translated by Google

contro il citomegalovirus, il virus di Epstein-Barr, il virus respiratorio sinciziale, e molti altri sono già in corso [14]. Lo scopo di questo libro è mostrare che dobbiamo aspettarci che questi futuri vaccini a mRNA causino lo stesso grave danno che è già manifesto con quelli diretti contro COVID-19, e lo facciano più o meno allo stesso modo. Vogliamo aiutarti a capire che questo danno è insito proprio nella tecnologia dell'mRNA e che devi fare tutto il possibile per proteggere i tuoi figli e te stesso da questi futuri veleni mascherati da medicine.

Machine Translated by Google

2. Alcuni elementi di virologia e immunologia

La tesi centrale di questo libro è che i rischi e il danno manifesto che abbiamo visto con i vaccini mRNA COVID-19 erano prevedibili dai primi principi dell'immunologia; e inoltre che ci si deve aspettare un danno simile con qualsiasi futuro vaccino a mRNA diretto contro altri virus o agenti patogeni non virali. Per sostenere questo caso, esamineremo prima brevemente come si moltiplicano i virus e come il sistema immunitario combatte e alla fine supera le infezioni virali. La discussione offerta in questo capitolo non sarà esaustiva; piuttosto, presenterà, in maniera semplificata, solo quegli elementi che sono cruciali e indispensabili per valutare la tesi di questo libro. Per un'esposizione più approfondita, dobbiamo rimandare il lettore ad alcune opere canoniche appropriate [15, 16].

2.1 Il ciclo di vita di un virus

Potresti essere consapevole del fatto che i virus differiscono dalle altre forme di vita perché non sono in grado di propagarsi in modo indipendente, poiché le particelle virali non sono cellule; sono costituiti semplicemente da un genoma di acido nucleico (RNA o DNA), che è avvolto da un guscio costituito da proteine e spesso anche da lipidi (molecole simili ai grassi). Poiché mancano del meccanismo cellulare per il metabolismo energetico e per la sintesi proteica, devono utilizzare le cellule di altri organismi per la propria propagazione. A tal fine, le particelle virali, o *virioni,* devono entrare nelle cellule dei loro organismi ospiti e quindi dirigere quelle cellule per produrre virioni discendenti. Ciò comporta, come minimo, i seguenti passaggi (Figura 2.1):

1. Un virione si lega a un recettore proteico sulla superficie della cellula ospite. Questo innesca l'assorbimento del virione nella cellula.
2. Il virione subisce *uncoating.* Questo rilascia il genoma dell'acido nucleico virale , che ora può dirigere la sintesi di nuove copie delle proteine virali.

Machine Translated by Google

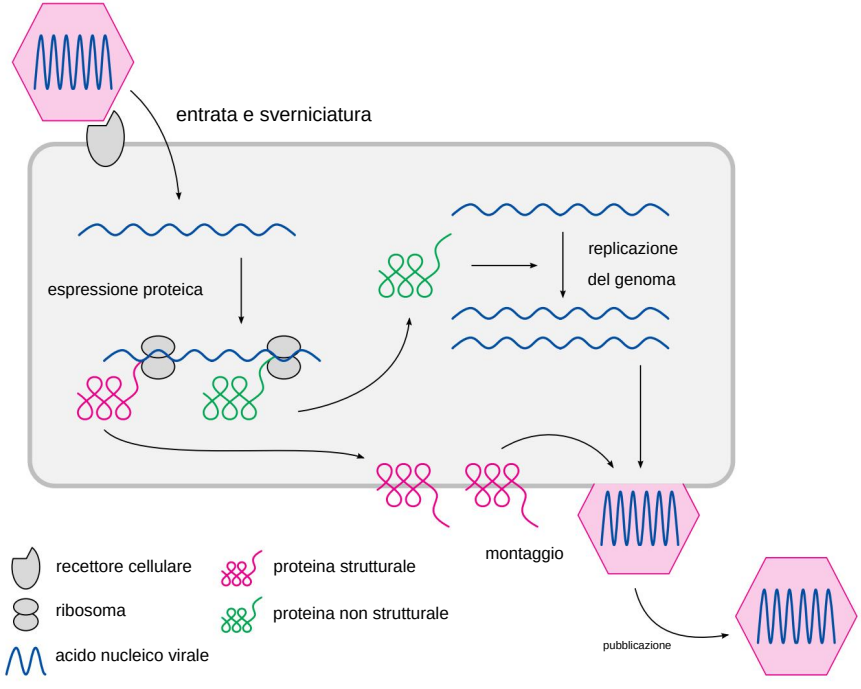

Figura 2.1 Panoramica della moltiplicazione virale e dell'espressione proteica (semplificata). Una particella virale è costituita da un genoma di acido nucleico (DNA o RNA, blu) racchiuso da proteine virali (magenta). Questi proteggono l'acido nucleico e mediano anche l'attaccamento a un recettore della cellula ospite, che facilita l'ingresso nella cellula ospite. Una volta all'interno della cellula, l'acido nucleico non è rivestito e quindi dirige la sintesi di nuove copie delle proteine virali. Le proteine virali non strutturali esistono solo in questa fase intracellulare e svolgono funzioni come la replicazione dell'acido nucleico virale. Queste nuove copie del genoma, insieme alle proteine strutturali, si assembleranno in nuovi virioni, che verranno rilasciati dalla cellula e infetteranno a loro volta altre cellule.

3. Alcune, ma non tutte le proteine virali saranno incorporate nei virioni figli. Quelle che non compaiono nei virioni sono chiamate *proteine non strutturali;* esistono solo all'interno della cellula infetta e servono a vari scopi nella moltiplicazione virale, come la creazione di copie del genoma virale. Quelle proteine che *sono* incorporate nelle particelle virali sono indicate come *proteine strutturali.*

4. Nuove copie del virus si assemblano sulla superficie cellulare, o talvolta all'interno di un compartimento intracellulare, e vengono quindi rilasciate dalla cellula. Questi virioni della progenie possono quindi infettare altre cellule del corpo.

Machine Translated by Google

2.1.1 Struttura del genoma cellulare vs. virale ed espressione proteica.
La figura 2.1 era volutamente vaga sulla natura dell'acido nucleico contenuto nelle particelle virali. Esiste infatti una grande variabilità: gli acidi nucleici virali possono essere DNA o RNA e possono essere a singolo o doppio filamento. Le implicazioni di questa variabilità sono piuttosto interessanti, ma non le discuteremo qui a lungo. Invece, noteremo solo che i virus a RNA tendono ad avere tassi di mutazione più elevati rispetto ai virus a DNA, e i virus con genomi a singolo filamento hanno tassi di mutazione più elevati rispetto a quelli con genomi a doppio filamento. Pertanto, i virus a RNA a filamento singolo , inclusi i coronavirus o il virus della polio, tendono ad avere i tassi di mutazione più elevati. Ciò aggrava le difficoltà di sviluppo del vaccino, perché i virus circolanti possono eludere l'immunità indotta dal vaccino mutando per alterare o perdere alcune delle caratteristiche molecolari contro cui è diretta tale immunità . geni di un coronavirus, qui mostrato solo come esempio. L'espressione dei geni cellulari segue il modello

regolare della trascrizione dal DNA genomico all'RNA messaggero (mRNA), seguita dalla traduzione in proteine. Al contrario, i coronavirus contengono un genoma di RNA a filamento singolo, che funge da modello sia per l'espressione proteica che per la propria replicazione. La replicazione coinvolge un intermedio di RNA a doppio filamento (dsRNA), che esiste solo all'interno della cellula ospite ma non è mai impacchettato nelle particelle virali. L'RNA polimerasi RNA dipendente che esegue questi passaggi è codificata da uno dei geni non strutturali all'interno del genoma del coronavirus.

Come suggerisce la figura, le molecole di dsRNA non hanno alcun ruolo nell'espressione genica cellulare. La loro presenza all'interno di una cellula indica quindi un'infezione virale e la replicazione del virus in corso. Sorprendentemente, le cellule del nostro corpo possiedono recettori che rilevano la presenza di dsRNA e quindi ac

1Se un virus sarà o meno incline a tale fuga immunologica dipenderà non solo dal suo tasso di mutazione, ma anche dal suo grado di adattamento all'ospite umano.
Ad esempio, sia il virus dell'influenza che quello del morbillo sono virus a RNA a filamento singolo con alti tassi di mutazione, ma dei due solo l'influenza è soggetta a una rapida "deriva antigenica" per mutazione, mentre il virus del morbillo è già virtualmente perfettamente adattato all'uomo, così che la maggior parte delle mutazioni non gli offrirà alcun vantaggio selettivo e quindi non persisterà. SARS-CoV-2 sembra seguire il paradigma dell'influenza, tuttavia, come ci si doveva aspettare dalla sua recente produzione in laboratorio, che non ha consentito un completo adattamento evolutivo all'ospite umano. (Con i virus dell'influenza, c'è un'altra fonte di variazione genetica nota come "spostamento antigenico". È di grande importanza in linea di principio, ma non per lo scopo di questo libro.)

Machine Translated by Google

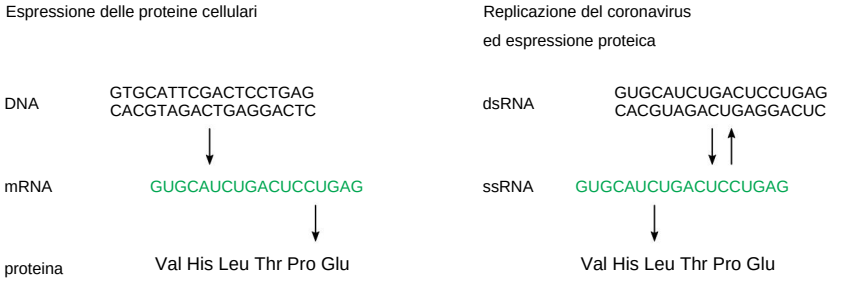

Figura 2.2 La funzione del genoma dell'RNA del coronavirus, rispetto a quello cellulare mRNA. A sinistra: i geni cellulari sono espressi dalla trascrizione del DNA in mRNA, che viene poi tradotto in proteine. A destra: l'RNA a singolo filamento contenuto nel coronavirus le particelle guidano anche la sintesi proteica, ma allo stesso tempo anche funge da modello per la propria replica, che comporta un doppio filamento Intermedio dell'RNA.

vate risposte immunitarie sia aspecifiche che adattative al virus in domanda (cfr. sezione 2.2.2.1).

2.1.2 Il ruolo delle proteine del recettore cellulare nella moltiplicazione del virus. Abbiamo appena visto che il primo passo nell'ingresso virale e nella moltiplicazione consiste nel legame del virione a una proteina del recettore cellulare. Certo, questi le proteine cellulari non esistono allo scopo di facilitare l'ingresso virale; invece, svolgono vari ruoli nella fisiologia della cellula o del organismo. Ad esempio, l'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2), a proteina cellulare che facilita l'ingresso di SARS-CoV-2, serve a degradare l'angiotensina II. Questo è un mediatore peptidico (piccola proteina). aumenta la pressione sanguigna. Il legame di un virus al suo recettore può interferire con la funzione fisiologica di quel recettore e quindi causare alcune delle manifestazioni cliniche dell'infezione; questo è davvero il caso di SARS-CoV-2 [11].

Il requisito del virus per specifiche molecole di superficie cellulare in per infettare quelle cellule restringe la gamma di cellule ospiti della maggior parte dei virus. Questa gamma limitata di cellule ospiti tende a mitigare la gravità del virus infezioni.

2.1.3 Alcuni virus sono circondati da un involucro di membrana. In Figura 2.1, abbiamo disegnato la particella del virus come costituita solo da un nucleico acido e un guscio proteico (il *capside).* Mentre molti virus (ad es. poliovirus e adenovirus) contengono infatti solo questi due elementi, altri lo sono inoltre circondato da una *busta,* la cui composizione è simile

Machine Translated by Google

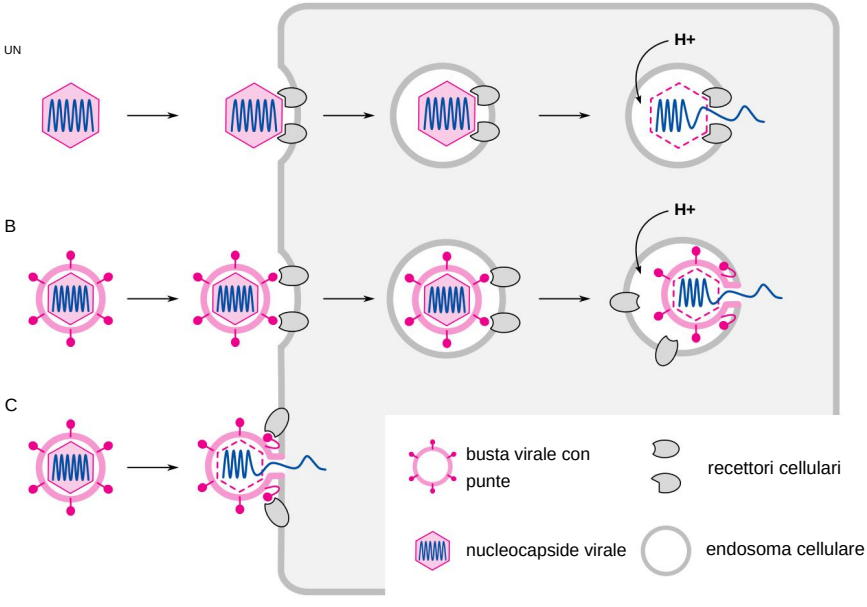

Figura 2.3 Ingresso cellulare e rimozione del rivestimento di virus non avvolti e avvolti. **R:** molti virus privi di involucro (ad es. adenovirus) vengono assorbiti dall'endocitosi . L'acidificazione dell'endosoma (cioè l'accumulo di H al suo interno) innesca la rimozione del genoma virale e il suo $^{+}$ ioni trasferimento nel citosol.

B: anche molti virus con involucro (es. virus dell'influenza) seguono la via endosomiale. Il trasferimento del genoma al citosol si verifica quando l'involucro virale si fonde con la membrana dell'endosoma. Questo passaggio è innescato da un cambiamento nella forma molecolare delle proteine del picco virale, solitamente guidato anche dall'acidificazione.

C: alcuni virus avvolti possono fondersi direttamente sulla superficie cellulare. È stato suggerito che entrambi i percorsi B e C si verifichino con i coronavirus [15].

a quella di una membrana cellulare, cioè costituita da lipidi e proteine di membrana incorporate. In questo caso, sono queste proteine di membrana che si legano ai recettori cellulari. Sono spesso indicati come *punte* o *proteine della punta.*

Oltre a coinvolgere i recettori di superficie della cellula, le punte mediano anche la fusione dell'involucro virale con la membrana cellulare, che può avvenire dopo l'endocitosi o direttamente sulla superficie cellulare. Questa fusione è un passaggio essenziale nel trasferimento dell'acido nucleico virale dalla particella virale al citosol (il compartimento principale della cellula). Molto comunemente, questo passaggio è guidato dall'acidificazione dell'endosoma , cioè il compartimento di membrana che dopo l'endocitosi contiene la particella virale (vedi percorso B in Figura 2.3).

Machine Translated by Google

I coronavirus sono avvolti. La tanto discussa proteina spike del SARS-CoV-2, il virus che causa il COVID-19, media sia il legame del recettore che la fusione della membrana di questo virus. Per realizzare la fusione della membrana, la proteina spike deve subire un cambiamento di forma molecolare ("conformazione").

Notiamo di sfuggita che i ben noti farmaci clorochina e idrossiclorochina inibiscono l'acidificazione degli endosomi. Non sorprende quindi che l'idrossiclorochina sia clinicamente efficace contro il COVID-19 [17], come del resto lo è con molte altre infezioni virali [15].

2.2 Immunità ai virus

Il nostro sistema immunitario ha un vasto arsenale di armi, molte delle quali sono specificamente adattate a batteri, virus o altri particolari tipi di agenti patogeni. Qui, ci concentreremo su quei meccanismi di difesa che riguardano le infezioni virali. Questi sono anche i più rilevanti per comprendere gli effetti dei vaccini a mRNA, e non solo i vaccini antivirali come quelli diretti contro il COVID-19, ma anche possibili futuri vaccini a mRNA che dovrebbero fornire protezione contro la tubercolosi, la malaria o altre infezioni non virali .

Inizieremo la nostra esplorazione dell'immunità antivirale proponendone due domande centrali:

1. Quali sono i meccanismi effettori dispiegati dal sistema immunitario per controllare ed eliminare un'infezione da virus in corso?
2. Il sistema immunitario impara dall'esperienza, tanto che in molti casi ci ammaliamo dello stesso virus solo una volta e poi ne rimaniamo immuni per il resto della nostra vita. Come avviene questo apprendimento?

2.2.1 Meccanismi effettori immunitari antivirali. Il nostro sistema immunitario combatte le infezioni da virus utilizzando due strategie chiave:

1. intercetta le particelle virali prima che possano infettare le cellule del nostro corpo, e 2. distrugge quelle cellule del corpo che sono già state infettate e stanno attualmente producendo virioni di progenie.

Entrambe queste strategie coinvolgono molecole e cellule che riconoscono e legano specificamente gli antigeni (proteine) del virus in questione (Figura 2.4). L'uccisione delle cellule infette è in gran parte determinata dai linfociti T citotossici, noti anche come cellule T-killer. La Figura 2.4 illustra come vengono attivati. La cellula infetta esprime le proteine virali secondo le istruzioni del genoma virale, ma nel processo si taglia

Machine Translated by Google

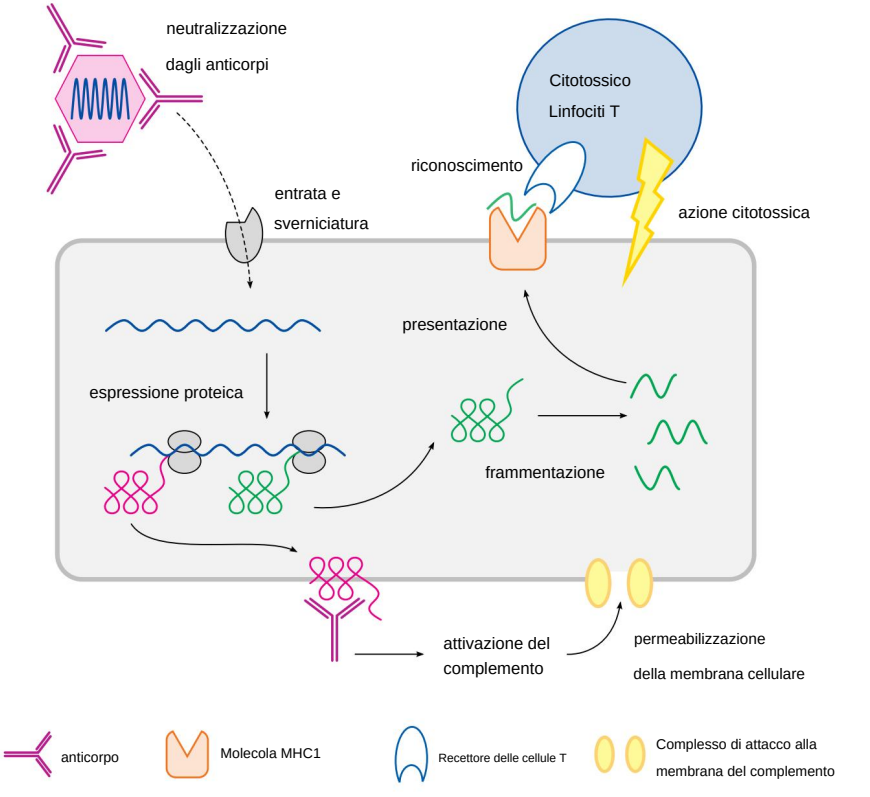

Figura 2.4 Meccanismi effettori immunitari antivirali. Questa vignetta illustra tre dei meccanismi con cui il nostro sistema immunitario combatte e debella un'infezione virale. Gli anticorpi possono legarsi alle particelle virali e neutralizzarle, cioè impedire loro di legarsi ed entrare nelle cellule del nostro corpo. Possono anche legarsi alle proteine virali che compaiono sulla superficie cellulare e quindi attivare *il complemento,* una cascata di proteine extracellulari che provoca la formazione di pori transmembrana nelle cellule infettate dal virus. Le proteine virali che rimangono all'interno della cellula possono essere frammentate e quindi esposte sulla superficie cellulare, legate a una speciale proteina di trasporto (MHC1). Il riconoscimento dei frammenti legati a MHC1 da parte dei linfociti T-killer li attiverà e li farà rilasciare diverse proteine citotossiche sulla cellula infettata dal virus.

alcune di queste molecole proteiche in piccoli frammenti. Espone quindi questi frammenti proteici (peptidi) sulla superficie cellulare, legati a una specifica proteina portatrice (MHC1). Lo fa sempre, ogni volta che sintetizza qualsiasi proteina. Questo meccanismo generale è fondamentale per consentire *la sorveglianza immunitaria:* il sistema immunitario può ispezionare quei frammenti peptidici sulla superficie cellulare e determinare se il

Machine Translated by Google

cellula è in buona salute o è stata rilevata da un virus e ora sta producendo proteine virali. La sorveglianza è effettuata dai linfociti T citotossici. Queste cellule possiedono specifiche proteine di superficie proprie, i *recettori delle cellule T,* che riconoscono in modo specifico i singoli peptidi derivati dal virus se questi sono presentati dalle molecole MHC1.

È importante capire che esiste un repertorio molto ampio di cellule T con diversi recettori delle cellule T, di cui solo uno o pochi , o forse nessuno, si legherà a un dato peptide derivato dal virus.
Una cellula T citotossica i cui recettori delle cellule T corrispondono e si legano a tale peptide sarà quindi indotta ad attaccare la cellula che lo presenta. L' evento di riconoscimento stimolerà anche la cellula T citotossica a dividersi e moltiplicarsi (più su questo sotto).

Il legame e l'intercettazione delle particelle virali — *la neutralizzazione* — *sono* mediati dagli anticorpi, che sono proteine extracellulari sintetizzate e secrete dalle *plasmacellule.* Queste cellule discendono dai linfociti B, anch'essi indotti a proliferare e maturare incontrando i loro antigeni virali affini (vedi Figura 2.7). Come nel caso dei linfociti T, esiste un serbatoio molto ampio di linfociti B con diversi recettori di superficie, di cui solo un piccolo sottogruppo riconoscerà un determinato antigene e quindi subirà l'attivazione.

Gli anticorpi contribuiscono all'uccisione delle cellule infettate dal virus in vari modi. Uno di questi meccanismi è illustrato anche nella Figura 2.4. Coinvolge il *sistema del complemento,* che comprende un certo numero di proteine plasmatiche . Il sistema del complemento è una cascata autoamplificante di proteasi (enzimi di scissione delle proteine). È attivato da anticorpi che hanno riconosciuto e legato ai loro antigeni affini, che possono trovarsi sulla superficie delle cellule microbiche o, con infezioni virali, sulle cellule del nostro corpo. L'attivazione del complemento culmina nella generazione di un *complesso di attacco alla membrana,* che è una grande struttura a forma di anello, composta da più molecole proteiche, che semplicemente fa un buco nella membrana cellulare.

La Figura 2.5, che è tratta da un documento seminale sulla modalità di azione del sistema del complemento [18], illustra che il sistema del complemento è perfettamente in grado di distruggere completamente una cellula. Come puoi vedere, le cellule, che sono state esposte agli anticorpi e al complemento, sono piene di buchi. I fori abbatteranno la funzione di barriera della membrana e la cellula morirà.

La permeabilizzazione della membrana è anche uno dei meccanismi effettori dispiegati dalle cellule T citotossiche. La proteina che forma i pori in questione,

Machine Translated by Google

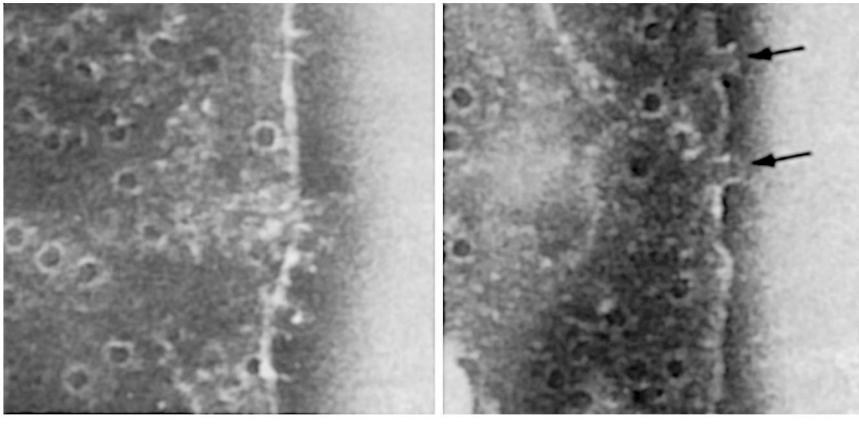

Figura 2.5 Complessi di attacco alla membrana del complemento che formano i pori sui globuli rossi. Gli anticorpi contro i globuli rossi di pecora sono stati autorizzati a legarsi a tali cellule in presenza di siero umano, che ha fornito le proteine del complemento [19]. La maggior parte dei complessi di attacco alla membrana sono visti dall'a Le frecce evidenziano i singoli complessi che si trovano sul bordo della cella; sono raffigurati lateralmente e possono essere visti sporgere dalla superficie cellulare.

la perforina, è strutturalmente simile al componente principale del poro complementare (C9). Questo effetto è potenziato dal rilascio di enzimi distruttivi dalla cellula T, che possono quindi entrare nella cellula bersaglio infetta attraverso i pori della perforina. Inoltre, le cellule T citotossiche rilasciano mediatori che inducono la cellula bersaglio ad entrare *nell'apoptosi, un* programma innato di suicidio cellulare.

Anticorpi e recettori delle cellule T condividono somiglianze strutturali e, come notato, entrambi sono in grado di riconoscere l'antigene specifico. Tuttavia, dovremmo notare le seguenti differenze tra loro:

1. gli anticorpi riconoscono le molecole di antigene intatte, mentre il recettore delle cellule T i tori li riconoscono solo come frammenti;
2. gli anticorpi richiedono solo l'antigene stesso per il legame, mentre i recettori delle cellule T riconosceranno i loro peptidi affini (frammenti proteici) solo quando vengono loro presentati dalle molecole MHC.

Poiché gli anticorpi sono essi stessi proteine extracellulari, incontreranno i loro antigeni solo se questi sono presenti sulla superficie cellulare o nello spazio extracellulare. Con tali antigeni, gli anticorpi possono essere molto efficaci. D'altra parte, la frammentazione e il meccanismo di presentazione MHC1-dipendente illustrato nella Figura 2.4 abilita il citotossico

Machine Translated by Google

cellule T per rispondere efficacemente agli antigeni intracellulari. Pertanto, gli anticorpi e le cellule T citotossiche hanno chiaramente funzioni complementari.

2.2.2 L'attivazione di una risposta immunitaria antivirale. Avevamo notato sopra che sia le cellule T citotossiche che le cellule B sono attivate e indotte a proliferare dal contatto con i loro antigeni affini, e che le cellule T e B in questione sono tratte da un ampio pool preesistente di cellule con differenti specificità antigeniche . Sebbene il riconoscimento dell'antigene specifico sia effettivamente necessario per l'attivazione delle cellule T e B, non è tutto : ogni risposta immunitaria specifica inizia con l'attivazione di elementi innati e non specifici del nostro sistema immunitario.

2.2.2.1 Le risposte immunitarie specifiche sono avviate dal sistema immunitario non specifico. Probabilmente sai per esperienza che una ferita contaminata può infiammarsi (rossa, gonfia e dolorosa) piuttosto rapidament Questa rapida reazione non è ancora dovuta a una specifica risposta immunitaria. Invece, i microbi infettanti, che in questo scenario sono per lo più batteri, attiveranno inizialmente il nostro sistema immunitario non specifico o innato. Ciò avviene in due modi:

1. le stesse cellule microbiche fungeranno da trigger; 2. le proprietà tossiche o invasive dei batteri uccideranno alcune delle cellule del nostro corpo. Alcune delle molecole rilasciate dalle cellule del corpo in decomposizione promuoveranno l'infiammazione.

Il sistema del complemento può essere attivato dalle superfici delle cellule batteriche anche senza l'ausilio di anticorpi. L'attivazione del complemento non solo permeabilizzerà quelle cellule batteriche, ma le segnerà anche per la distruzione da parte dei nostri *macrofagi* e *granulociti neutrofili.* Questi due tipi di cellule sono specializzati nella *fagocitosi,* cioè mangiano e uccidono professionalmente i microbi. Un terzo tipo di cellula fagocitica sono le *cellule dendritiche.* Sono imparentati con i macrofagi, ma a differenza di questi ultimi funzionano principalmente come "messaggeri" piuttosto che come "combattenti"; sono cruciali per innescare risposte anticorpali ai patogeni che ingeriscono e degradano (vedi Sezione 2.2.2.3).

Le molecole rilasciate dalle cellule batteriche uccise, principalmente componenti della parete cellulare, ma anche DNA batterico e altri, saranno riconosciute da vari *recettori di riconoscimento del modello* (PRR) all'interno delle cellule del nostro corpo. Questi PRR sono un gruppo di proteine ampio e strutturalmente diversificato; una sottoclasse ben nota che potresti aver incontrato sono i recettori Toll-like (TLR). L'attivazione di questi vari PRR indurrà il

Machine Translated by Google

rilascio di molti diversi mediatori infiammatori, noti collettivamente come *citochine* e *chemochine.* Alcuni importanti effetti di questi mediatori Sono

1. aumento della permeabilità vascolare. Questo inonda il tessuto infetto di proteine plasmatiche, inclusi anticorpi e complemento;
2. attrazione e attivazione delle cellule fagocitiche e di altre cellule immunitarie verso il centro dell'infezione; E
3. attivazione della successiva risposta specifica delle cellule T e B agli antigeni microbici incontrati nel sito dell'infezione.

Le infezioni virali attivano i propri PRR appropriati. Alcuni di questi recettori rispondono all'RNA a doppia elica , che normalmente non si trova nelle cellule umane e quindi segnala l'infezione da un virus a RNA.2 Il DNA a doppia elica si trova naturalmente nelle cellule umane, ma normalmente non nel citosol. La sua presenza in quel compartimento cellulare segnala quindi l'infezione da un virus a DNA; e di conseguenza anch'essa viene rilevata da un opportuno PRR.

Ancora altri tipi di PRR rispondono a molecole che sono normalmente presenti solo all'interno delle cellule sane del corpo ma che possono essere rilasciate da cellule morte in decomposizione. Nel contesto dell'infezione microbica, tali segnali di "sé nascosto" sono utili per amplificare la risposta immunitaria. D'altra parte, possono anche contribuire alla malattia autoimmune: una volta che l'autoimmunità ha superato una soglia oltre la quale può distruggere le cellule del nostro corpo, i segnali nascosti del sé rilasciati da quelle cellule distrutte inciteranno e sosterranno ulteriormente l'aggressione autoimm

2.2.2.2 Attivazione delle cellule T citotossiche. Una volta che la risposta aspecifica a un'infezione ha posto le basi, inizierà la risposta immunitaria specifica. Considereremo ora come vengono attivati selettivamente gli appropriati cloni di cellule T e B specifici per l'antigene, a cominciare dalle cellule T citotossiche.

Avevamo visto che, ogni volta che una cellula produce una proteina, un campione di quelle molecole proteiche viene sminuzzato in piccoli frammenti che vengono trasportati sulla superficie della cellula, dove diventano suscettibili di interazione e riconoscimento da parte delle cellule T citotossiche. Preve

2Alcuni PRR rileveranno l'RNA a filamento singolo all'interno degli endosomi, attraverso i quali i virus infettanti spesso riescono a entrare (vedi Figura 2.3). Poiché anche i vaccini a mRNA vengono assorbiti attraverso la via endosomiale, anch'essi possono potenzialmente attivare questi recettori. Questo effetto può essere soppresso dalla modifica della metil-pseudouridina dell'RNA [20], che viene utilizzata sia dai vaccini Moderna che da quelli Pfizer COVID-19 (vedere la sezione 2.8.3.2).

Machine Translated by Google

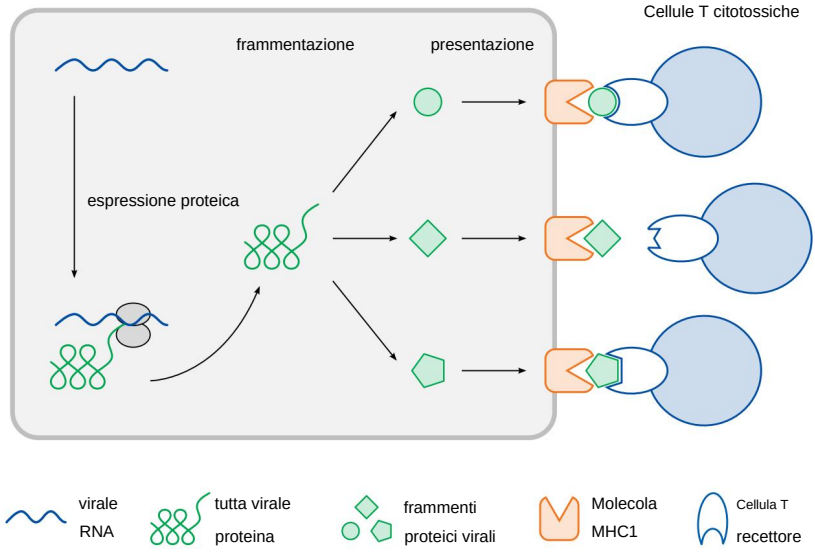

Figura 2.6 Interazione di blocco e chiave di frammenti proteici legati a MHC1 e Recettori delle cellule T delle cellule T citotossiche. I recettori delle cellule T sui linfociti T del nostro corpo coprono, collettivamente, uno spettro molto ampio di specificità antigeniche, ma tutte le molecole del recettore su una singola cellula T sono identiche e si legano a lo stesso antigene. Solo quelle cellule T che legano uno dei frammenti proteici presentato da una molecola MHC1 su una superficie cellulare sarà in grado di legarsi ed essere attivato.

interazione tra una cellula T citotossica e un frammento proteico presentato come uno tra serratura e chiave (Figura 2.6). Il nostro serbatoio di citotossici I linfociti T contengono una miriade di blocchi diversi (recettori dei linfociti T), che possono adattarsi a una varietà virtualmente illimitata di possibili chiavi (frammenti). Eppure, il proteine di un dato virus daranno origine solo a un numero limitato di chiavi, che legheranno e attiveranno solo un sottoinsieme corrispondentemente limitato di tutte le cellule T citotossiche disponibili.

È imperativo notare che qualsiasi proteina virale ne darà origine a molte frammenti, che saranno riconosciuti da molte diverse cellule T citotossiche cloni: il numero di cellule T attivate è piccolo solo rispetto all'intero serbatoio di specificità antigeniche disponibili, ma è ancora considerevole in termini assoluti. Un nuovo virus mutante può generare uno o più romanzi frammenti proteici, ma la maggior parte degli altri frammenti rimarranno inalterati e quindi continueranno ad essere riconosciuti dai nostri linfociti T. Analogamente, un certo grado di reattività crociata basata su cellule T citotossiche e la protezione incrociata di solito esiste tra diversi membri di a

Machine Translated by Google

determinata famiglia di virus (vedere anche la Sezione 2.5). Pertanto, la narrativa secondo cui l' emergere di mutazioni SARS-CoV-2 deve essere contrastata e che ogni "variante di preoccupazione" deve essere cacciata dallo sviluppo di vaccini personalizzati è stata ridicola sin dall'inizio.

2.2.2.3 Attivazione della produzione di anticorpi. Come notato in precedenza, gli anticorpi sono proteine extracellulari secrete dalle plasmacellule, che derivano dai linfociti B, o cellule B in breve. Come i linfociti T, i linfociti B portano recettori di superficie la cui specificità antigenica sarà molto diversa tra tutti i linfociti B, ma sarà la stessa per tutti i recettori di un singolo linfocita B. A differenza dei recettori delle cellule T, tuttavia, i recettori delle cellule B sono in realtà anticorpi. Se una cellula B incontra un antigene adatto e si lega ad esso tramite i suoi anticorpi recettoriali, allora questa cellula B verrà attivata: inizierà a dividersi e le cellule figlie alla fine si trasformeranno in plasmacellule e inizieranno a produrre anticorpi solubili. La quantità di anticorpi prodotti collettivamente dalle plasmacellule nel nostro corpo è piuttosto elevata, anche quando non è presente alcuna infezione. Il nostro plasma sanguigno contiene circa 10-12 grammi di anticorpi per litro e la metà di questa quantità viene sostituita circa ogni tre settimane.

Mentre con alcuni sottotipi di cellule B il legame all'antigene da solo è sufficiente per l'attivazione, la maggior parte delle cellule B richiede una stimolazione aggiuntiva da parte dei linfociti *T-helper* . L'intero processo è delineato nella Figura 2.7. Inizia con l'assorbimento dell'antigene in questione da parte di una *cellula presentante l'antigene* (APC), che può essere una cellula dendritica o un macrofago. All'interno dell'APC , l'antigene viene frammentato e quindi presentato sulla superficie cellulare. Il processo assomiglia alla presentazione di antigeni intracellulari su altre cellule del corpo (vedi Figura 2.4); ma si noti che le cellule presentanti l'antigene utilizzano un tipo distinto di molecola MHC. Mentre la presentazione di antigeni intracellulari alle cellule T citotossiche coinvolge molecole MHC di classe I (MHC1), la presentazione di antigeni originariamente extracellulari da parte di cellule presentanti l'antigene specializzate coinvolge molecole di classe II (MHC2). Queste molecole MHC2 interagiscono selettivamente con le cellule T-helper piuttosto che con le cellule T citotossiche.

Una cellula B che ha catturato un antigene recluterà una cellula T-helper elaborando quell'antigene allo stesso modo di un APC. Pertanto, la cellula B genererà gli stessi complessi di MHC2 con peptidi derivati dall'antigene come un APC, che le consentirà di interagire con gli stessi recettori della cellula T. Una volta che un T-helper si è legato a una cellula B che presenta un peptide antigenico corrispondente, completerà l'attivazione di quella cellula B.

Machine Translated by Google

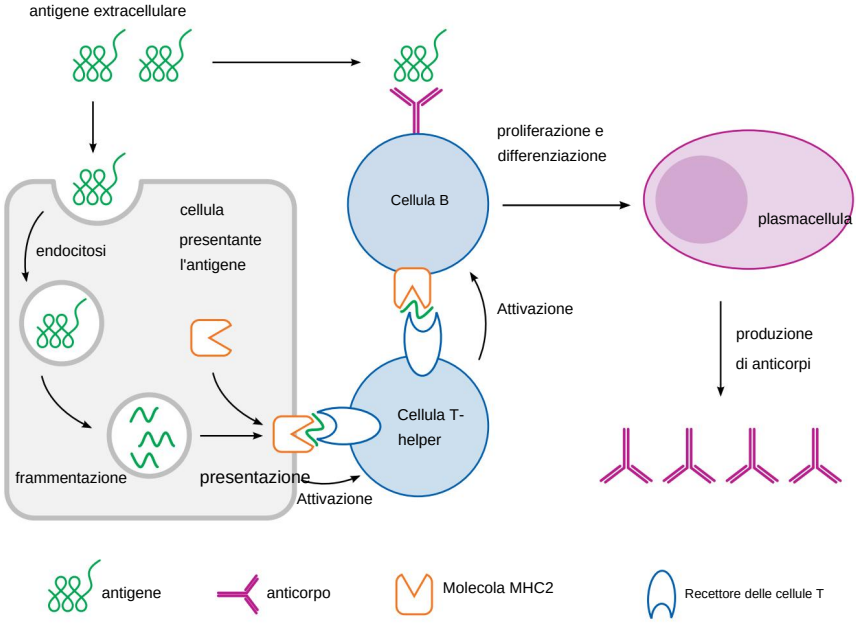

Figura 2.7 Attivazione della produzione di anticorpi. Si lega un antigene extracellulare a un anticorpo sulla superficie di una cellula B e anche a un antigene presentante cellula (APC; di solito una cellula dentritica). All'interno dell'APC, l'antigene è frammentato e quindi presentato sulla superficie cellulare legato a una molecola MHC di classe 2. Questo complesso è riconosciuto da una cellula T-helper, che viene così attivata. La cellula T a sua volta attiva la cellula B, che svolge la stessa elaborazione dell'antigene e fasi di presentazione come APC. In risposta alla doppia attivazione da parte dell'intatto antigene e la cellula T-helper, la cellula B inizierà a dividersi. I suoi discendenti lo faranno si trasformano in plasmacellule, che sintetizzano e secernono anticorpi con le stesse specificità dell'antigene come la cellula B originale.

In sintesi, quindi, l'attivazione dei linfociti B richiede il "permesso" sia da cellule presentanti l'antigene che da cellule T-helper; questa disposizione un po' complessa serve a prevenire prematuri ed eccessivi risposte anticorpali, in particolare anche contro antigeni self. Queste protezioni potrebbero ancora fallire, il che potrebbe quindi tradursi in autoimmuni malattia.

Guardando indietro ancora una volta alla Figura 2.4, notiamo che mostra anticorpi che si legano a una proteina virale che si trova sulla superficie di una cellula, ma non localizzata extracellularmente. Come potrebbe una tale superficie cellulare la proteina entra nel percorso MHC2 di presentazione dell'antigene? Ciò si verifica a valle della distruzione cellulare, ad esempio dopo una cellula T citotossica

Machine Translated by Google

ha ucciso la cellula infettata dal virus in questione. I resti di quella cellula verranno quindi dispersi e rimossi dai macrofagi e da altre cellule presentanti l'antigene. Alcuni dei resti devono anche legarsi ai recettori di superficie delle cellule B per attivare queste ultime.

2.2.2.4 Il cambio di classe anticorpale. È interessante notare che una plasmacellula di nuova formazione inizialmente produrrà una particolare classe di anticorpi chiamata immunoglobulina M (IgM); dopo alcune settimane, passerà a un'altra classe di anticorpi, più comunemente IgG o IgA. La natura transitoria della produzione di IgM è utile dal punto di vista diagnostico: se una risposta anticorpale a un dato antigene consiste principalmente di IgM, allora deve trattarsi di una risposta primaria iniziata solo di recente; d'altra parte, se per lo più *non* è IgM, allora è in atto da un po' di tempo e potrebbe benissimo essere una risposta secondaria o di “memoria” a un antigene che il sistema immunitario aveva già incontrato in precedenza (vedi Sezione 2.4).

Si noti che il cambio di classe non modifica la specificità dell'antigene degli anticorpi; pertanto, l'IgG o l'IgA continueranno a legarsi allo stesso antigene dell'IgM formata inizialmente.3

2.3 Come si originano i serbatoi altamente diversi di cellule T e cellule B?

Sopra, abbiamo paragonato il serbatoio delle cellule T e dei loro recettori a una miriade di "serrature", che tra loro si adattano praticamente a qualsiasi "chiave" antigenica; e lo stesso vale anche per i nostri linfociti B. È ormai noto che la diversità davvero incredibile delle serrature sorge già durante lo sviluppo fetale. Come succede? Le serrature sono modellate in risposta ai frammenti proteici (chiavi) che appaiono durante lo sviluppo? Ma poi, le cellule T sarebbero dotate di recettori che riconoscono esclusivamente i frammenti proteici "sé", perché il feto nell'utero è solitamente protetto dalle infezioni, il che significa che non sono disponibili peptidi derivati da agenti infettivi per addestrare i T-cellule in via di sviluppo. cellule. Questo difficilmente potrebbe servire a uno scopo utile. Se, d'altra parte, la diversità dei lock dovesse sorgere spontaneamente e casualmente, senza necessità di alcuna chiave istruttiva o template, allora potrebbero essere generati miliardi di linfociti che riconoscono antigeni “non-self”, cioè quelli derivati da agenti estranei comprese le proteine virali.

Curiosamente, quest'ultimo è ora noto per essere il caso. Tuttavia, la natura casuale della generazione del recettore delle cellule T significa anche che molti

3Mentre la specificità antigenica di un linfocita B in maturazione rimane sostanzialmente invariata, l' affinità di legame dei suoi anticorpi per il loro antigene *aumenta* con il tempo. Questa " maturazione dell'affinità" è guidata da mutazioni puntiformi genetiche.

Machine Translated by Google

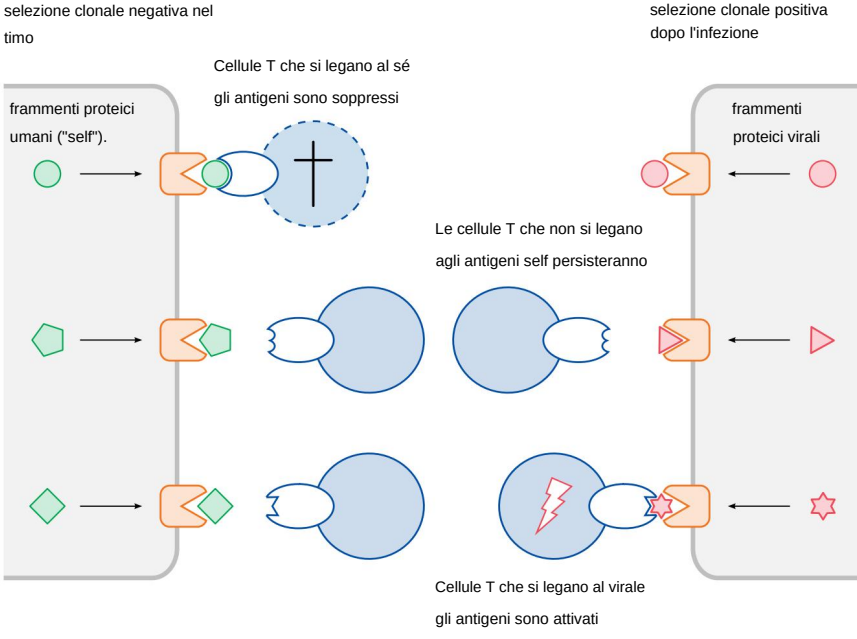
selezione clonale negativa nel timo
Cellule T che si legano al sé gli antigeni sono soppressi
frammenti proteici umani ("self").
selezione clonale positiva dopo l'infezione
frammenti proteici virali
Le cellule T che non si legano agli antigeni self persisteranno
Cellule T che si legano al virale gli antigeni sono attivati

Figura 2.8 Selezione clonale dei linfociti T. La diversità dei recettori delle cellule T viene inizialmente generata in modo casuale, il che significa che molte cellule T porteranno recettori che si legano agli antigeni self. Nel timo, tali linfociti T vengono "attaccati" dalle cellule che esprimono quegli antigeni e quindi distrutti o soppressi. Quelle cellule T che non si legano agli antigeni self persistono e possono in un secondo momento essere attivate e indotte a moltiplicarsi in risposta a un'infezione virale.

I linfociti T riconosceranno gli antigeni "sé", quelli derivati dalle proteine codificate dal nostro stesso DNA. Stranamente, questi linfociti che riconoscono il "sé" sono messi a tacere o tenuti sotto controllo per tutta la vita (Figura 2.8).
Occasionalmente si verificano incidenti in questo meccanismo di controllo che possono portare a malattie autoimmuni. I linfociti T escono dalla copertura che sono reattivi contro gli antigeni espressi nelle cellule del fegato, come l'epatite autoimmune. Arrivano le cellule T allo scoperto che sono reattive contro le cellule produttrici di insulina nel pancreas: arriva il diabete autoimmune.

Ma d'altra parte, le cellule immunitarie reattive essenzialmente contro tutte le proteine non-self sono presenti alla nascita e sono pronte a entrare in azione ogni volta che viene lanciata una sfida. Proprio per questo le vaccinazioni convenzionali possono essere effettuate con successo nella prima infanzia, e anche i neonati sono già in grado di resistere e superare le infezioni virali. Quindi, quando arriva un Coronavirus, si alza

Machine Translated by Google

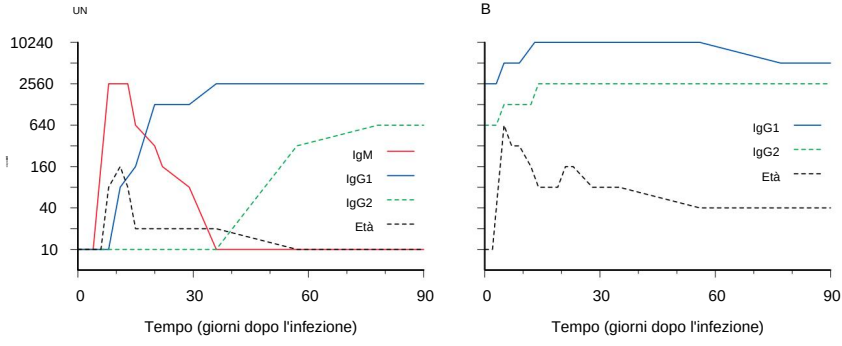

Figura 2.9 Risposte anticorpali sieriche all'infezione virale primaria e secondaria. Nell'esperimento mostrato, un vitello è stato infettato due volte con lo stesso virus (virus respiratorio sinciziale bovino) e nel tempo sono state misurate le concentrazioni di diverse classi di anticorpi sierici. **R:** la prima infezione provoca un aumento transitorio degli anticorpi IgM, che vengono poi soppiantati dalle IgG. **B:** la reinfezione provoca un rapido ulteriore aumento delle IgG, ma le IgM non ricompaiono. Le IgA aumentano transitoriamente dopo la prima infezione, ma più elevate e più persistenti dopo la seconda. Nota l' asse y logaritmico . Adattato dalla Figura 1 in [21].

il team anti-Corona di cellule T; quando arriva l'influenza, si alza la squadra antinfluenzale , ecc . con efficacia crescente.

2.4 Memoria immunologica

Una risposta immunitaria a un'infezione acuta è transitoria; una volta superata l'infezione , la maggior parte delle cellule infiammatorie che erano state attivate, comprese le cellule T, le cellule B e le plasmacellule discusse sopra, non sono più necessarie e quindi saranno rimosse. Ciò causerà anche un calo nel tempo del livello di anticorpi circolanti contro il germe in questione . Tuttavia, un certo numero di cellule T e cellule B persiste come cosiddette *cellule della memoria,* spesso per tutta la vita, e possono innescare una risposta immunitaria secondaria rapida e robusta dopo una rinnovata esposizione allo stesso agente patogeno.

La differenza tra una risposta anticorpale primaria e una secondaria è illustrata nella figura 2.9. L'esperimento raffigurato è stato condotto su un vitello che era stato allevato senza colostro, cioè non aveva assorbito anticorpi materni. Questo è stato fatto per garantire

Machine Translated by Google

che tutti gli anticorpi osservati sono stati prodotti dal sistema immunitario del vitello, inizialmente ingenuo.

Il vitello è stato deliberatamente infettato due volte dallo stesso virus. L' infezione iniziale ha causato un aumento un po' ritardato degli anticorpi. Inizialmente, tutti questi anticorpi erano della classe IgM. Le IgM sono state quindi sostituite con gli anticorpi IgG, che sono rimasti costantemente alti sulla scala temporale di questo esperimento, ma dopo alcuni mesi dovrebbero anch'essi diminuire gradualmente. Era anche evidente una risposta IgA minore e transitoria .

La seconda infezione ha dato luogo, dopo una fase iniziale accorciata, ad un ulteriore aumento di IgG. In particolare, gli anticorpi IgM non sono apparsi affatto questa volta. L'assenza di IgM dalla risposta alla seconda infezione dimostra che non sono stati attivati nuovi cloni di cellule B; invece, la risposta anticorpale è stata interamente guidata dalla moltiplicazione delle cellule B della memoria, che avevano già subito il passaggio di classe da IgM a IgG o a IgA in precedenza.

Anche le risposte secondarie delle cellule T sono più rapide e più energiche di quelle primarie. Il correlato clinico di una risposta immunitaria secondaria è solitamente l'immunità: una nuova infezione con lo stesso virus sarà contenuta prima che diventi clinicamente manifesta. I migliori esempi di ciò sono naturalmente le classiche malattie infantili come il morbillo e la rosolia. Anche il vaiolo una volta poteva essere considerato una malattia infantile e anch'esso lasciava un'immunità permanente.

L'aumentata efficacia delle risposte immunitarie secondarie è naturalmente l'intero fondamento logico della vaccinazione: la risposta primaria meno efficace viene suscitata con un derivato (idealmente) innocuo del germe patogeno, in modo che il patogeno stesso incontrerà la risposta secondaria anche alla prima contatto. Mentre dopo la vaccinazione contro il vaiolo è stata segnalata la persistenza praticamente per tutta la vita delle cellule B e T memoria [22], l'immunità indotta dal vaccino può essere meno durevole con altri virus, ad esempio con il morbillo e la parotite [23, 24].

2.5 Immunità incrociata

Una caratteristica molto potente del nostro sistema immunitario adattativo è l'immunità *crociata :* se siamo infettati da un virus per noi nuovo, ma correlato a uno incontrato in precedenza, allora il nostro sistema immunitario può riconoscere caratteristiche molecolari nel nuovo virus che sono familiari da quello vecc e montare una risposta secondaria contro questi. Allo stesso tempo, monterà anche una risposta primaria contro quelle caratteristiche che sono uniche

Machine Translated by Google

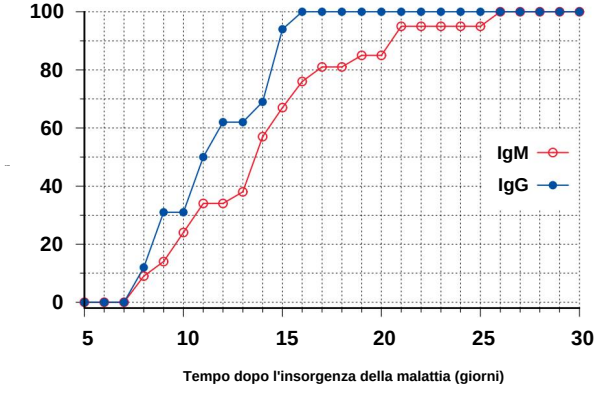

Figura 2.10 Anticorpi SARS-CoV-2 nel siero di pazienti COVID-19. IgG e IgM sono state misurate separatamente in campioni di sangue giornalieri di pazienti COVID-19. Tutti i pazienti alla fine sviluppano anticorpi IgM come previsto con una risposta immunitaria primaria, ma le IgG aumentano prima delle IgM, indicando che la risposta immunitaria è in parte di natura secondaria, che è dovuta all'immunità incrociata. Dati dalla Figura 1A e B in [25].

al nuovo virus e quindi romanzo. Questo spiega risultati come quelli illustrati nella Figura 2.10. Il grafico traccia lo sviluppo di anticorpi contro SARS-CoV-2 in un gruppo di pazienti COVID-19 che inizialmente erano risultati negativi per tali anticorpi. Sia IgM che IgG aumentano, ma notevolmente le IgG aumentano più velocemente. Questo rapido aumento è tipico di una risposta dalla memoria. D'altra parte, tutti gli individui alla fine sviluppano anche IgM, il che indica che è in atto una risposta primaria . Pertanto, l'aumento precoce delle IgG deriva dall'immunità incrociata, mentre il successivo aumento delle IgM rappresenta la risposta primaria alle nuove e uniche caratteristiche antigeniche della SARS-CoV-2.

I virus specifici che con maggiore probabilità hanno gettato le basi per la reazione di tipo memoria all'infezione da SARS-CoV-2 sono evidenti dai dati nella Figura 2.11. In questo studio, campioni di siero di pazienti affetti da COVID 19 sono stati testati per anticorpi che reagirebbero in modo incrociato con le proteine spike di altri quattro coronavirus umani, vale a dire SARS CoV-1, MERS, HKU1 e OC43. In ogni caso, l'infezione da SARS-CoV-2 ha aumentato significativamente i livelli di anticorpi rispetto a quelli osservati in un gruppo di controllo di individui non infetti da SARS-CoV-2. Per di più, tuttavia, con i ceppi virali endemici HKU1 e OC43, anche il gruppo di controllo negativo ha mostrato livelli anticorpali piuttosto elevati, il che indica una diffusa precedente infezione e immunità a questi

Machine Translated by Google

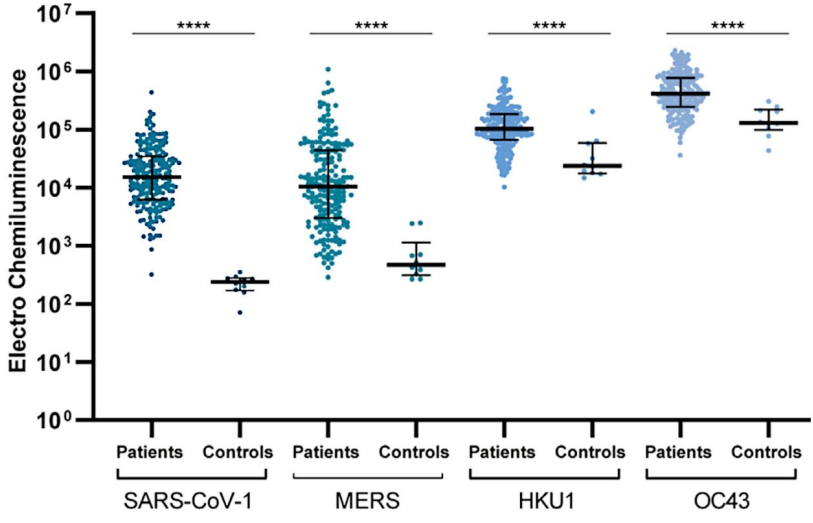

Figura 2.11 Anticorpi IgG cross-reattivi indotti dall'infezione da SARS-CoV-2. I campioni di siero di 203 individui con evidenza di infezione da SARS-CoV-2 e di un gruppo di controllo negativo sono stati analizzati per i livelli di anticorpi contro le proteine spike dei coronavirus umani SARS-CoV-1, MERS, HKU1 e OC43. Con tutti e quattro gli antigeni, i titoli anticorpali erano più alti nei pazienti infetti rispetto ai controlli, indicando che gli anticorpi contro il picco SARS-CoV-2 reagiscono in modo incrociato con quelli degli altri coronavirus. Figura adattata da [26].

tensioni. Se qualcuno con tale immunità viene infettato da SARS-CoV-2, le cellule B della memoria cross-reattive indotte in precedenza da HKU1 o OC43 verranno riattivate per produrre nuovamente anticorpi. È interessante notare che la presenza di tali anticorpi cross-reattivi è correlata alla ridotta gravità clinica di COVID-19 [27].

Con SARS-CoV-1 (il virus SARS originale) e con MERS, che non sono mai stati endemici nella popolazione umana, i livelli di anticorpi erano bassi nel gruppo di controllo. In questi casi, il forte aumento del livello di anticorpi cross-reattivi tra i pazienti COVID-19 deve essere stato indotto dalla stessa SARS-CoV-2. Possiamo quindi aspettarci che i pazienti guariti da COVID-19 godano di una misura di protezione incrociata da SARS o MERS, nel caso in cui uno dei due virus ricominci, ad esempio fuggendo da un altro laboratorio di armi biologiche "ad alta sicurezza".

L'immunità crociata tra SARS-CoV-2 e altri coronavirus è stata documentata anche rispetto ai linfociti T [28, 29]. Molto probabilmente, la diffusa immunità crociata preesistente a cellule T e B è responsabile del decorso clinico piuttosto benigno di COVID-19 nella maggior parte dei pazienti.

Machine Translated by Google

2.6 Chi controlla realmente le infezioni virali: anticorpi o citotossici Cellule T?

Abbiamo visto che le infezioni da virus provocano sia la formazione di anticorpi che una risposta delle cellule T. Qual è la rispettiva importanza di ciascuno nel controllo e nel superamento dell'infezione virale? La risposta è, dipende.

2.6.1 Risposta immunitaria primaria vs. secondaria. Nella prima infezione con un dato virus (e in assenza di immunità crociata), non ci sono anticorpi che potrebbero legare e neutralizzare le particelle virali prima di entrare nelle cellule del nostro corpo. Pertanto, nel momento in cui è stata montata una risposta immunitaria, potrebbe essere stato infettato un numero considerevole di cellule, che devono quindi essere eliminate. Questo compito ricade principalmente sulle cellule T citotossiche, sebbene vi contribuiscano anche i meccanismi citotossici anticorpo-dipendenti (vedi Figura 2.4). D'altra parte, se abbiamo già incontrato il virus infettante e i livelli di anticorpi sono ancora sufficienti o possono essere aumentati con breve preavviso, allora questi anticorpi possono effettivamente limitare la diffusione del virus e quindi avere un ruolo dominante [16, p. 358].

2.6.2 Potenziamento dipendente da anticorpi. La risposta dipende anche dall'identità del virus. Sebbene tutti i virus inducano anticorpi specifici , alcuni virus non saranno neutralizzati efficacemente da essi. Ciò può verificarsi perché si suppone che alcune cellule del sistema immunitario assorbano i complessi antigene-anticorpo e li distruggano. Se una particella virale a cui si sono legati gli anticorpi viene assorbita da una tale cellula, ma riesce a eludere la distruzione, allora potrebbe invece iniziare a moltiplicarsi all'interno di quella cellula immunitaria. Nel complesso, invece di proteggere le nostre cellule dal virus, gli anticorpi promuoveranno la replicazione del virus e peggioreranno la malattia. Questo effetto è chiamato *potenziamento dipendente da anticorpi* (ADE). Clinicamente, l'ADE può causare una risposta iperinfiammatoria (una "tempesta di citochine") che amplificherà il danno ai nostri polmoni, fegato e altri organi del nostro corpo.

La febbre dengue è un'infezione virale naturale che è spesso complicata da un potenziamento dipendente da anticorpi; questo farà sì che le infezioni ricorrenti siano più gravi di quelle primarie. L'ADE è stato osservato anche dopo la vaccinazione contro il virus della dengue, il virus respiratorio sinciziale (RSV) e il morbillo. Anche i coronavirus sono inclini all'ADE indotto dal vaccino; è stato descritto con il virus SARS originale (SARS-CoV-1), il virus MERS e il coronavirus felino [30, 31]. Tutti questi sono strettamente correlati a SARS-CoV-2. SARS-CoV-1 in particolare è altamente omologo con SAR

Machine Translated by Google

CoV-2, con identità di sequenza dell'82% a livello del genoma, e il recettore virale sulle cellule ospiti per entrambi è ACE2. Il rischio di potenziamento dipendente da anticorpi in relazione all'infezione e alla vaccinazione da COVID-19 è stato esplicitamente riconosciuto in letteratura prima che i vaccini COVID 19 basati su geni fossero lanciati [32-35], tuttavia non è stato rigorosamente valutato durante il brevissimo periodo clinico prove.

2.6.3 Evasione virale della citotossicità delle cellule T. Mentre l'ADE consente ad alcuni virus di eludere la neutralizzazione mediata dagli anticorpi, altri virus impediscono l'attivazione delle cellule T citotossiche interferendo con il processo di elaborazione e presentazione dell'antigene MHC1-dipendente delineato nella Figura 2.4. Esempi ben noti sono i membri delle famiglie Herpesvirus e Poxvirus [36].

Il nostro sistema immunitario ha una risposta: le cellule *natural killer* (NK). Si tratta di linfociti con un insieme peculiare di recettori di superficie in grado di rilevare la *mancanza* di molecole MHC1 su altre cellule del nostro corpo, il che indica che il percorso MHC1-dipendente viene manomesso in quelle cellule. La cellula NK sarà quindi attivata per uccidere quelle cellule. Le cellule NK possono anche essere attivate da anticorpi legati a proteine virali sulla superficie delle cellule infette.4

In sintesi, le cellule T citotossiche saranno le più importanti nelle infezioni primarie e con quei virus che inducono l'ADE, mentre gli anticorpi avranno un ruolo dominante nelle infezioni secondarie e con quei virus che possono eludere l'azione delle cellule T citotossiche.

2.7 Immunità ai virus respiratori: sistemica contro mucosa immunità

Molti vaccini, compresi quelli COVID-19, sono mirati a virus che infettano principalmente le mucose delle vie respiratorie prima di diffondersi eventualmente attraverso il flusso sanguigno ad altri organi del corpo. In questo contesto, dobbiamo notare che le cellule del sistema immunitario che risiedono all'interno e al di sotto delle membrane mucose del tratto respiratorio (e anche del tratto digestivo e genito-urinario) funzionano in qualche modo indipendentemente da quelle cellule immunitarie che proteggono l'interno del corpo .

4L'effetto combinato di anticorpi e cellule NK è indicato come " citotossicità cellulo-mediata dipendente da anticorpi" (ADCC). Inoltre, le cellule NK sono anche dotate di recettori di pattern recognition per gli acidi nucleici virali e alcune proteine virali. Ciò consente loro di combattere un'infezione virale anche prima che si instauri una risposta immunitaria adattativa a tutti gli effetti : partecipano sia alla risposta immunitaria innata che a quella adattativa.

Machine Translated by Google

Una caratteristica fondamentale della distinzione funzionale tra immunità mucosale e sistemica sono le due principali categorie di anticorpi presenti nel corpo. Gli anticorpi della prima categoria sono prodotti dalle plasmacellule che si trovano all'interno di una membrana mucosa, direttamente sotto il suo strato cellulare superiore (l' *epitelio).* Questi anticorpi, l'immunoglobulina secretoria A (sIgA), vengono secreti sulla superficie della mucosa. Sono quindi sul posto per incontrare virus trasmessi per via aerea (o alimentari) e possono essere in grado di prevenire il legame virale e l' infezione delle cellule all'interno della membrana mucosa.

Gli anticorpi della seconda categoria, IgG e IgA circolanti, si trovano nel flusso sanguigno. Questi anticorpi possono potenzialmente contrastare la diffusione dei virus attraverso il flusso sanguigno, ad esempio quando l'immunità della mucosa non riesce a respingere un'infezione delle vie respiratorie o a confinarla alle sole cellule delle mucose.

Fondamentalmente, i vaccini che vengono iniettati nel muscolo, cioè all'interno del corpo, indurranno solo IgG e IgA circolanti, *ma non IgA secretorie.* Gli anticorpi indotti da tali vaccini pertanto non possono e non proteggeranno efficacemente le cellule del tratto respiratorio dall'infezione da virus trasmessi per via aerea [37, 38]. Questa presa di coscienza non è controversa né particolarmente nuova. Anche 30 anni fa, McGhee et al. [38] ha concl

> *È sorprendente che, nonostante il nostro attuale livello di comprensione del comune sistema immunitario della mucosa, quasi tutti i vaccini attuali siano somministrati agli esseri umani per via parenterale [cioè per iniezione]. L'immunizzazione sistemica è essenzialmente inefficace per l'induzione delle risposte immunitarie della mucosa. Poiché la maggior parte dei microrganismi infettivi si incontra attraverso le aree superficiali della mucosa, è logico considerare l'induzione di anticorpi protettivi e risposte delle cellule T nei tessuti della mucosa.*

Il fallimento dell'iniezione intramuscolare nell'indurre IgA secretorie è stato confermato ancora una volta in un recente studio sulla sindrome respiratoria mediorientale (MERS) [39], che come il COVID-19 è causata da un coronavirus di dubbia origine. Il vaccino sperimentale utilizzato in questo studio era basato sui geni , come i principali vaccini attualmente impiegati contro il COVID-19. Con il vaccino COVID-19 di Pfizer, è stata rilevata solo un'induzione debole e di breve durata di anticorpi della mucosa [40, 41]. Con poche o nessuna IgA secretoria, non c'è motivo di aspettarsi che la vaccinazione inibisca efficacemente la replicazione del virus all'interno delle membrane mucose. Bisognava quindi aspettarsi il fallimento, nel frattempo manifesto [42, 43],

Machine Translated by Google

dei vaccini per prevenire l'infezione del tratto respiratorio superiore con il coronavirus SARS-CoV-2 e quindi la diffusione del virus.

L'unica cosa che indurrà efficacemente gli anticorpi IgA secretori (sIgA) sono le infezioni naturali delle vie aeree, o eventualmente i vaccini applicati per via intranasale, che tuttavia finora sono sperimentali [39].5 Le membrane mucose degli individui sani sono di conseguenza rivestite con anticorpi diretti contro il comune virus respiratori. Tuttavia, la capacità di questi anticorpi di prevenire le infezioni è limitata, motivo per cui le infezioni da virus trasmessi per via aerea si verificano ripetutamente per tutta la vita.

Il ruolo subordinato delle IgA secretorie nella lotta alle infezioni virali sistemiche è evidenziato dal fatto che gli individui con un difetto genetico molto comune (deficit selettivo di sIgA) che non sono in grado di produrre sIgA non soffrono di una suscettibilità drammaticamente aumentata alle infezioni respiratorie gravi. Le infezioni gravi che si diffondono oltre le mucose respiratorie incontreranno la parte sistemica del sistema immunitario, che protegge l'interno del corpo, e che rimane intatta nei pazienti con il suddetto difetto genetico. Questa parte comprende gli anticorpi trovati nel flusso sanguigno, cioè IgG e IgA circolanti.

2.8 Strategie vaccinali

Consideriamo ora i diversi tipi di vaccini antivirali, a cominciare da quelli convenzionali. Anche se questi non sono l'obiettivo di questo libro, discuterne brevemente ci fornirà un utile background per valutare i vaccini a mRNA.

Tra i vaccini antivirali convenzionali, una distinzione fondamentale è quella tra vaccini a virus infettivi o “vivi” da un lato, e vaccini non infettivi o “morti” dall'altro. Entrambi i tipi sono ampiamente utilizzati e hanno i rispettivi punti di forza e di debolezza.

2.8.1 Vaccini “morti”. Questi vaccini sono costituiti da antigeni derivati da virus che non sono in grado di replicarsi. Il metodo tradizionale per preparare tali vaccini consiste nell'inattivazione chimica: il virus in questione viene coltivato in uova o in una coltura cellulare adatta e quindi trattato con una sostanza chimica che reagirà con le particelle virali e quindi

5Un vaccino che *è stato* somministrato in modo biologicamente appropriato è stato il vaccino vivo Sabin contro la poliomielite: è stato somministrato per via orale, che imita la via dell'infezione con il poliovirus naturale. Tuttavia, a causa di gravi problemi di sicurezza (vedi sotto), questo vaccino è ormai obsoleto.

Machine Translated by Google

distruggere la loro capacità di infettare le cellule e replicarsi. Una procedura adatta è descritta in un recente rapporto sullo sviluppo di un vaccino COVID-19 inattivato [44]. Di questo tipo è il vaccino ora commercializzato dall'azienda cinese Sinovac. Un altro esempio importante è il vaccino Salk contro la poliomielite, che ha recuperato il suo posto di primo piano rispetto al vaccino antipolio vivo Sabin a causa dei gravi deficit di sicurezza di quest'ultimo (cfr. la sezione 2.8.2.3).

Un potenziale rischio dei tradizionali vaccini morti è che alcune particelle infettive potrebbero sopravvivere al processo di inattivazione chimica. Questo rischio è assente con *i vaccini a subunità,* che sono diventati fattibili con l' avvento della tecnologia del DNA ricombinante. Un buon esempio è il vaccino contro l'epatite B. Il suo unico componente antigenico è l'antigene di superficie della particella virale, che è espresso in modo ricombinante in vitro; nessun genoma virale intatto, e quindi nessuna particella infettiva, è presente in nessuna fase del processo produttivo.

Mentre sia l'inattivazione chimica che l'espressione della subunità ricombinante possono ridurre o addirittura abolire non solo l'infettività di un virus ma anche le attività tossiche delle sue proteine virali, quest'ultima non è sconta Notiamo in particolare che il vaccino a subunità "Novavax", che contiene la proteina spike SARS-CoV-2 come unico antigene, è stato collegato a casi di miocardite [45], così come ovviamente i vaccini COVID-19 basati sul gene [46, 47].

Come risponde il sistema immunitario a questi vaccini morti? Li elaborerà come antigeni extracellulari, cioè saranno assorbiti ed elaborati dalle cellule presentanti l'antigene e quindi indurranno l'attivazione di cellule T-helper e B affini, portando alla produzione di anticorpi (vedi Sezione 2.2.2.3). Al contrario, l'attivazione delle cellule T citotossiche sarà nulla o molto scarsa. Inoltre, poiché questi vaccini vengono iniettati per via sottocutanea o intramuscolare, l'induzione dell'immunità della mucosa sarà debole o assente.6

2.8.2 Vaccini con virus vivi. Questi vaccini sono virus reali che sono o versioni *attenuate* del virus patogeno in questione, oppure loro

6 Una protezione parziale dall'infezione da parte dell'immunità della mucosa è stata segnalata, ad esempio, con un vaccino antipolio inattivato [48]. Un certo grado di attivazione delle cellule T citotossiche è possibile attraverso *la presentazione incrociata,* cioè attraverso lo "spillover" di antigeni dalla via MHC2 nella via MHC1 della presentazione dell'antigene e dell'attivazione delle cellule T [49, 50]. Va notato, tuttavia, che con la poliomielite l'obiettivo principale non è l'inibizione dell'infezione della mucosa, ma piuttosto la diffusione dell'infezione attraverso il flusso sanguigno fino al sistema nervoso centrale (vedi Sezione 2.8.4). Questo è davvero facilmente raggiunto dal vaccino Salk.

Machine Translated by Google

sono virus naturali distinti dal patogeno ma ad esso correlati. Quest'ultimo caso è meglio illustrato dall'invenzione di Edward Jenner di utilizzare il virus naturale del vaiolo bovino per la vaccinazione contro il vaiolo. Questa procedura è anche un'eccellente illustrazione dell'immunità crociata (vedi Sezione 2 I ceppi del virus Vaccinia che sono stati utilizzati per la vaccinazione contro il vaiolo nel ventesimo secolo derivano da altri poxvirus naturali di origine poco chiara [51].

Al contrario, il vaccino antipolio Sabin e il vaccino contro il morbillo sono vaccini vivi derivati in laboratorio attraverso il passaggio seriale in colture cellulari non umane. Il principio dell'attenuazione è semplicemente quello di "incoraggiare" il virus ad adattarsi al suo ambiente cellulare ospite non umano. Almeno alcune delle mutazioni spontanee che aiutano il virus a crescere meglio nelle cellule non umane ridurranno la sua capacità di propagarsi negli ospiti umani. Pertanto, se il virus viene successivamente introdotto nell'uomo, tenderà a causare solo infezioni lievi, che tuttavia saranno comunque sufficienti per indurre una risposta immunitaria protettiva.

Poiché i vaccini con virus vivi sono veri e propri virus, tendono a indurre sia risposte anticorpali che di cellule T citotossiche; cioè, la risposta immunitaria assomiglia più da vicino a quella del patogeno originale, e quindi ci si può aspettare che sia più robusta e duratura. Sebbene questa considerazione favorisca i vaccini vivi rispetto a quelli morti, i vaccini vivi presentano tuttavia i loro svantaggi specifici.

2.8.2.1 Infezione atipicamente grave in soggetti predisposti. La virulenza del virus vaccinale può essere sufficientemente bassa per i riceventi sani, ma quelli con condizioni predisponenti, come disturbi immunitari o malattie della pelle, possono soffrire di gravi malattie dopo l'inoculazi Ad esempio, la vaccinazione contro il vaiolo è controindicata nelle persone con eczema atopico (neurodermite), poiché in esse il virus vaccinale può causare una malattia sistemica della pelle nota come *eczema vaccinatum* [52]. Anche nei riceventi senza una predisposizione riconoscibile, la vaccinazione contro il vaiolo ha causato miocardite ed encefalite, cioè infezione del cuore e del cervello, con conseguenze spesso gravi ea volte fatali.

2.8.2.2 Trasmissione del virus vaccinale nella popolazione umana. Poiché il vaccino è un virus vivo, può diffondersi dagli individui vaccinati agli astanti, e possibilmente da questi ultimi a tutta la popolazione umana. Mentre un esame superficiale potrebbe suggerire che tale trasmissione sia un buon modo per aumentare l'efficacia dei vaccini vivi [53, 54], pone rischi inaccettabili, per quanto segue

Machine Translated by Google

motivi: il vaccino potrebbe essere trasmesso a persone che sono a rischio di malattia grave da esso (vedi sopra) e il virus potrebbe persino tornare alla piena virulenza mentre si diffonde nella popolazione umana. Sfortunatamente, quest'ultimo rischio non è solo ipotetico.

2.8.2.3 Reversione del ceppo virale attenuato alla piena virulenza per umani. Abbiamo notato sopra che il processo di attenuazione si basa sul passaggio seriale del virus in cellule non umane, che selezioneranno mutazioni casuali che migliorano la crescita in queste colture cellulari, ma allo stesso tempo diminuiscono la virulenza per gli esseri umani. Al contrario, se un tale virus attenuato viene inoculato nell'uomo, questo avvierà un passaggio seriale nelle cellule umane, che selezioneranno le mutazioni che ripristinano o compensano quelle attenuanti. Questo effetto sarà amplificato se il virus può essere trasmesso da individui vaccinati a individui non vaccinati.

La presenza di tali revertenti derivati da vaccini è ben documentata mento con vaccini orali contro la poliomielite, e alcuni di questi revertants hanno causato grandi epidemie nella popolazione umana. Uno studio dettagliato su un gruppo di tali focolai, verificatosi in Nigeria, ha documentato 403 casi di malattia paralitica e circa 700.000 infezioni totali. Inoltre, lo studio ha suggerito che ceppi di virus revertenti sono emersi più volte durante questi focolai [55]. Questo esempio dovrebbe essere sufficiente per illustrare la gravità del problema, che è la ragione per cui il mondo è tornato alla poliomielite morta più sicura vaccino.

2.8.3 Vaccini genici. Probabilmente sei a conoscenza del fatto che due diversi tipi di vaccini basati sui geni vengono utilizzati contro COVID-19, vale a dire quelli basati su adenovirus prodotti da AstraZeneca e John son & Johnson e i vaccini a mRNA prodotti da Pfizer e Moderna.

Limiteremo il discorso a queste due tipologie, anche se esistono altre variazioni sperimentali sul tema.

2.8.3.1 Vaccini a base di adenovirus. Le particelle di adenovirus contengono genomi di DNA a doppio filamento, che rilasciano all'interno delle loro cellule ospiti. Una cellula infettata prima trascrive il genoma virale in mRNA, da cui poi traduce le proteine virali (vedi Figura 2.12). Nei vaccini a base di adenovirus, diversi geni del genoma naturale dell'adenovirus sono stati sostituiti con il gene che codifica l'antigene del vaccino in questione.

Nel caso dei vaccini COVID-19 a base di adenovirus, questo è il gene che codifica per la proteina spike SARS-CoV-2.

Machine Translated by Google

È interessante notare che una cellula infettata da una tale particella di adenovirus ricombinante produrrà sia la proteina spike SARS-CoV-2 sia quelle proteine del portatore di adenovirus ("vettore") i cui geni rimangono parte del genoma ricombinante. Di conseguenza, verrà suscitata una risposta immunitaria contro tutte queste proteine. Alcuni degli anticorpi prodotti contro le proteine adenovirali dopo la prima iniezione possono neutralizzare le particelle virali ricombinanti e quindi ridurranno l' efficacia delle iniezioni di richiamo.

Notiamo inoltre che la delezione di alcuni dei geni dell'adenovirus presenti in natura dal genoma ricombinante lascia questo virus vaccinale "paralizzato": è in grado di infettare le cellule umane e di indurre la sintesi proteica al loro interno, ma non è in grado di replicarsi e generare eventuali virioni di progenie. Ciò significa che l'intera quantità di particelle virali necessarie per stimolare una risposta immunitaria deve essere iniettata in una sola volta, invece di costruire gradualmente in vivo come nel caso di un'infezione virale naturale o di un vaccino virale vivo convenzionale. L'iniezione di una dose così elevata di materiale virale può aggravare gli eventi avversi.

2.8.3.2 Vaccini a mRNA. Una particella di vaccino a mRNA contiene un mRNA sintetico, racchiuso in un involucro composto da vari tipi di lipidi, una *nanoparticella lipidica* (LNP). Questi lipidi proteggono l'RNA nello spazio extracellulare e facilitano anche il suo assorbimento nella cellula ospite.
Questo assorbimento non è essenzialmente limitato dal tipo di cellula: qualsiasi cellula può assorbire queste nanoparticelle di mRNA/lipidi, anche se le cellule di alcuni organi, ad esempio fegato, milza e ovaie, ne accumulano quantità particolarmente elevate, per ragioni che verranno spiegate in Sezione 5.2.1.

Una volta all'interno della cellula, l'mRNA sintetico perde il suo guscio lipidico e quindi funziona come un mRNA naturale per indurre la sintesi della proteina che codifica. Con i vaccini mRNA COVID-19, questa è di nuovo la proteina spike SARS-CoV-2. Si noti, tuttavia, che con entrambi i vaccini Pfizer e Moderna COVID-19, l'mRNA sintetico porta una modifica peculiare: uno dei quattro nucleosidi contenuti nell'mRNA naturale , vale a dire l'uridina, è stato sostituito artificialmente con 1-metil pseudouridina.7 Questo provoca un notevole aumento del livello di

7Gli mRNA nei vaccini Pfizer e Moderna portano due modifiche aggiuntive: le loro sequenze nucleotidiche sono *ottimizzate* per il codone per la massima espressione nelle cellule umane e portano due mutazioni puntiformi strategiche che stabilizzano la *conformazione pre-fusione della proteina spike,* cioè inibiscono il cambiamento nella forma molecolare della proteina spike che normalmente accompagna la fusione dell'involucro virale con la membrana cellulare (vedi Figura 2.3).

Machine Translated by Google

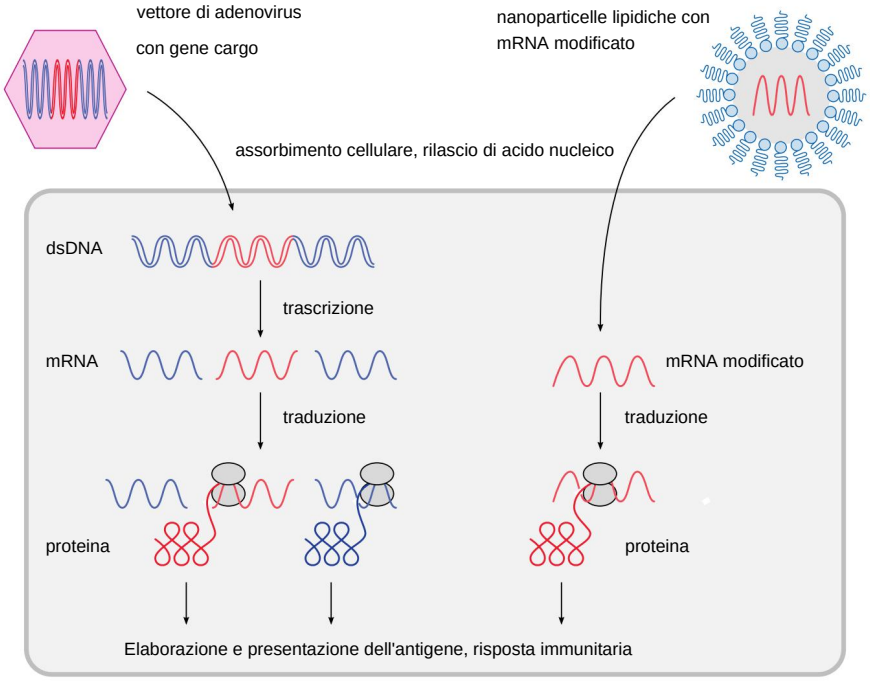

Figura 2.12 Meccanismi d'azione dei vaccini genici. A sinistra: i vaccini a base di adenovirus contengono un gene cargo (rosso) all'interno del loro genoma di DNA a doppio filamento ricombinante , che è espresso all'interno della cellula in modo molto simile a un gene cellulare. A destra: i vaccini a mRNA sono costituiti da un mRNA modificato racchiuso in un guscio di lipidi, che facilitano l'assorbimento dell'mRNA nelle cellule ospiti. Viene quindi tradotto direttamente in proteine antigeniche. L'elaborazione e la presentazione dell'antigene procedono come illustrato nelle figure 2.4 e 2.7.

traduzione: verrà prodotta molta più proteina spike rispetto a un mRNA naturale contenente uridina [56, 57].

L'mRNA sintetico non codifica altra proteina oltre allo spike: contrariamente ai vaccini a base di adenovirus, nessun'altra proteina virale è coinvolta nella funzione dei vaccini a mRNA. Poiché l'mRNA non si replica all'interno della cellula ospite,8 l'intera quantità di acido nucleico necessaria per produrre la quantità necessaria di antigene proteico deve essere nuovamente iniettata in una sola volta.

8Questo vale, almeno ufficialmente, per i vaccini COVID-19 forniti al pubblico. Tuttavia, Pfizer ha sviluppato e condotto test clinici con vaccini a mRNA autoamplificanti , che codificano geni virali aggiuntivi. Tali vaccini non sono ancora stati distribuiti al di fuori di studi clinici limitati.

Machine Translated by Google

2.8.3.3 La risposta immunitaria indotta dai vaccini genici. Entrambe le forme di vaccini basati sui geni inducono la produzione intracellulare di proteine antigeniche; pertanto, dovrebbero in linea di principio prestarsi all'induzione mediata da MHC1 di una robusta risposta citotossica delle cellule T (vedi Figura 2.4). Tuttavia, poiché la proteina spike codificata da tutti i vaccini COVID-19 basati su geni viene trasportata sulla superficie cellulare, finirà principalmente nel percorso MHC2 di presentazione dell'antigene. Ci si aspetterebbe quindi un'attivazione preferenziale delle cellule T-helper e una forte risposta anticorpale, ma un'induzione piuttosto debole d Secondo le limitate prove disponibili, questo è davvero il caso [58].9

Mentre i vaccini basati sui geni possono superficialmente assomigliare a virus naturali o vaccini a virus vivi, il diavolo sta nei dettagli: le differenze apparentemente minori nelle modalità di azione hanno profonde implicazioni per la probabilità e la distribuzione degli eventi avversi. Questo sarà nella sezione 3.3.

2.8.4 Gradi di immunità indotta da vaccino e motivazioni per la vaccinazione . L'esito ideale della vaccinazione sarebbe *l'immunità sterilizzante,* ovvero il virus in questione non sarà più in grado di infettare i destinatari del vaccino. I vaccinati in tal modo non solo saranno protetti dalla malattia clinica, ma negheranno anche al virus ogni possibilità di propagarsi. Se una percentuale sufficientemente elevata della popolazione ha ricevuto un tale vaccino, allora il risultato dovrebbe essere *l'immunità di gregge:* la probabilità che ogni caso di infezione generi un altro caso - il *numero riproduttivo di base* - scenderà al di sotto di 1, il che significa che il l'infezione si esaurirà piuttosto che strappare l'intera popolazione. In teoria, l'immunità di gregge è possibile anche con un vaccino che si limita a ridurre ma non ad abolire del tutto l'infezione nelle persone vaccinate; tuttavia, è difficile trovare esempi convincenti del mondo reale.

Un vaccino che non sopprime l'infezione può ancora proteggere da una malattia clinica significativa. Ad esempio, il poliovirus inizialmente infetta le membrane mucose dell'intestino, ed è da lì che il virus si diffonde e si propaga. Tuttavia, questa infezione intestinale equivale a non più di un episodio di diarrea. La caratteristica malattia paralitica si verifica solo se il virus si diffonde da questo sito iniziale di propagazione

9 Per un evidente esempio contrario, vedere la Sezione 4.4.6, che discute un caso clinico in cui sono stati rilevati all'interno del fegato linfociti T citotossici contro la spike, ma non la stessa proteina spike .

Machine Translated by Google

prima nel flusso sanguigno e poi nel sistema nervoso centrale.
Come notato nella Sezione 2.7, i vaccini somministrati per via intramuscolare non indurranno efficacemente l'immunità della mucosa, e infatti il poliovirus può ancora propagarsi in molti dei destinatari del vaccino [48]. Tuttavia, il vaccino antipolio morto iniettato per via intramuscolare *indurrà* efficacemente gli anticorpi che circolano nel flusso sanguigno e questi neutralizzeranno in modo affidabile il virus prima che possa infettare il sistema nervoso centrale e indurre la malattia paralitica.

Un vaccino che non prevenga una malattia grave potrebbe comunque mitigarla; tuttavia, anche in questo caso è difficile trovare esempi realistici, almeno nell'ambito dei virus. Per quanto riguarda le malattie batteriche, un valido esempio può essere l'originale vaccino contro la tubercolosi, che è un vaccino vivo attenuato.

Un intrigante vantaggio dell'immunità di gregge è che protegge non solo i destinatari del vaccino, ma anche i non destinatari, compresi quelli per i quali la vaccinazione è sconsigliata, perché predisposti a reazioni avverse al vaccino. Tuttavia, è evidente che solo quando l'immunità di gregge è effettivamente fattibile si può imporre la vaccinazione obbligatoria alla maggioranza sana per proteggere i pochi vulnerabili. I vaccini COVID-19, che sono stati imposti al pubblico con spietata coercizione, non si sono mai avvicinati a soddisfare questo requisito.

2.9 Appendice: alcune prove di frode negli studi clinici di Pfizer

Dopo aver coperto alcuni fondamenti della risposta immunitaria antivirale, siamo ora pronti a valutare criticamente alcuni dei dati della sperimentazione clinica che Pfizer ha presentato alle autorità di regolamentazione al momento della richiesta di autorizzazione all'uso di emergenza. Un esempio chiave che si trova nei rapporti sia della FDA [59] che dell'EMA [60] confronta l'incidenza cumulativa di COVID-19 tra i vaccinati e il gruppo placebo. Questo grafico, mostrato come Figura 9 nel rapporto EMA, è qui mostrato nella Figura 2.13A. Fino al giorno 12 dopo la prima iniezione, le incidenze cumulative nei due gruppi si seguono da vicino. Dopo il giorno 12, tuttavia, solo il gruppo placebo continua ad accumulare ulteriori nuovi casi a un ritmo costante, mentre la pendenza del grafico scende bruscamente quasi a zero nel gruppo vaccino.

Questa notevole osservazione suggerisce che l'immunità si è instaurata in modo molto improvviso e uniforme il giorno 12 esattamente tra i vaccinati. Poiché la seconda iniezione è avvenuta 19 o più giorni dopo la prima, questo

Machine Translated by Google

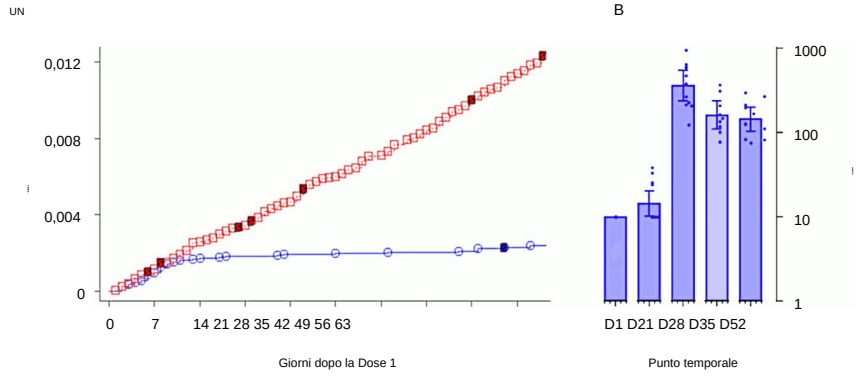

Figura 2.13 Evidenze di frode negli studi clinici di Pfizer. Riproduzione parziale della Figura 9 (A; incidenza cumulativa di COVID-19 tra i gruppi vaccinati e placebo) e della Figura 7 (B; titoli anticorpali neutralizzanti il giorno della prima iniezione [D1] e nei vari giorni successivi) dalla valutazione EMA relazione [60]. Nota l' asse *y* logaritmico in B. Vedi il testo per la discussione.

implicherebbe che la prima iniezione è sufficiente per stabilire la piena immunità. Questa conclusione, tuttavia, non è affermata, e infatti Pfizer non riporta alcun dato sulle persone testate che hanno ricevuto una sola iniezione.

Un'improvvisa insorgenza della piena immunità il giorno 12 dopo la prima esposizione al microbo o al vaccino in questione non è affatto un risultato biologicamente plausibile. Si dice che la maggior parte dei partecipanti allo studio non abbia avuto prove di una precedente infezione da COVID-19. Mentre molti avranno avuto un certo grado di immunità incrociata, una risposta immunitaria specifica completa si sarebbe instaurata più gradualmente e lentamente (confronta la Figura 2.10). Proprio un tale schema è stato effettivamente riportato per questo stesso vaccino, in questo stesso studio clinico, nella Figura 7 del rapporto EMA, che è qui riprodotta come Figura 2.13B. La figura mostra l'aumento degli anticorpi neutralizzanti contro SARS-CoV-2 prima della prima iniezione del vaccino e in vari momenti successivi.

Considerando quanto sopra, dovremmo aspettarci che il livello ematico di anticorpi neutralizzanti rifletta il grado di immunità clinica al virus. Questo, tuttavia, non è affatto ciò che vediamo nella Figura 2.13B. Il giorno 21 dopo la prima iniezione, cioè 9 giorni interi dopo l'improvvisa insorgenza dell'immunità clinica completa evidente dalla Figura 2.13A, la quantità di anticorpi neutralizzanti nel sangue è aumentata appena sopra il livello di base. Il livello massimo di anticorpi neutralizzanti si osserva solo il giorno 28 dopo la prima iniezione, momento in cui la maggior parte

Machine Translated by Google

le persone sottoposte al test avrebbero già ricevuto la loro seconda iniezione. Il decorso temporale dell'immunità cellulare (cellule T) non è stato riportato, ma in assenza di prove positive contrarie si può presumere che assomigli a quello della risposta anticorpale.

In sintesi, l'improvvisa insorgenza della piena immunità clinica il giorno 12 dopo la prima iniezione è altamente poco plausibile e la credibilità di questa affermazione è ulteriormente minata dagli studi sugli anticorpi condotti nell'ambito dello stesso studio. La richiesta deve quindi essere considerata fraudolenta. In questo contesto, notiamo anche che diverse persone che avevano svolto lavori a contratto per Pfizer negli studi clinici hanno parlato al British Medical Journal di irregolarità che si erano verificate in questi studi. Questi includevano una cattiva gestione del laboratorio, inserimento dei dati ritardato e intenzionalmente falsificato e esami di follow-up del tutto mancanti su pazienti sintomatici [61]. Uno di loro lo ha riassunto così: *"Non credo che fossero buoni dati puliti . . . È un casino pazzesco.*

Con le sperimentazioni cliniche di Moderna la situazione non è migliore. Per più prova di frode di dati da parte di entrambi i produttori, vedi Palmer et al. [62].

Machine Translated by Google

3. Meccanismi immunologici di danno da mRNA vaccini

Abbiamo visto nel capitolo precedente che le cellule che esprimono antigeni “non self” saranno attaccate e distrutte dal nostro sistema immunitario. Nelle infezioni virali, questo è un male necessario, perché porta all'eliminazione delle cellule colpite. Una circostanza attenuante è che la maggior parte dei virus prende di mira uno spettro limitato di tessuti e tipi di cellule e la maggior parte dei tessuti può rigenerarsi, in modo che le ferite possano guarire in seguito.

I fautori dei vaccini a mRNA sostengono comunemente che questi agenti non fanno altro che imitare ciò che accade nelle vere infezioni virali. Si afferma quindi che l'espressione della proteina aliena è di breve durata e confinata principalmente al sito di iniezione intramuscolare. Non sono quindi da attendersi gravi reazioni avverse . Niente, tuttavia, potrebbe essere più fuorviante e più lontano dalla verità.

3.1 I vaccini a mRNA sono distribuiti in tutto il corpo e colpiscono in modo prominente i vasi sanguigni

L'affermazione che le nanoparticelle di mRNA/lipidi rimangono nel sito di iniezione è ora ampiamente nota per essere una palese falsità. Questi vaccini si diffondono rapidamente dal sito di iniezione ai linfonodi regionali e alla circolazione sanguigna (vedere paragrafo 5.2.1). Inoltre, a differenza della maggior parte dei virus, le nanoparticelle del vaccino mRNA possono essere assorbite da qualsiasi tipo di cellula, inclusi gli *endoteli,* che formano lo strato cellulare più interno dei vasi sanguigni.

Il coinvolgimento dell'endotelio distingue immediatamente la vaccinazione a mRNA dalla maggior parte delle infezioni naturali. Nella Sezione 2.1, abbiamo notato che i virus dipendono da specifiche molecole recettoriali sulla superficie delle loro cellule ospiti, il che limita la portata delle cellule e dei tessuti che possono infettare. Pochissimi virus prendono di mira le cellule endoteliali, ma quelli che lo fanno possono causare pericolose febbri emorragiche; i virus Dengue, Ebola e Marburg ne sono un esempio. Batteri intracellulari che infettano

Machine Translated by Google

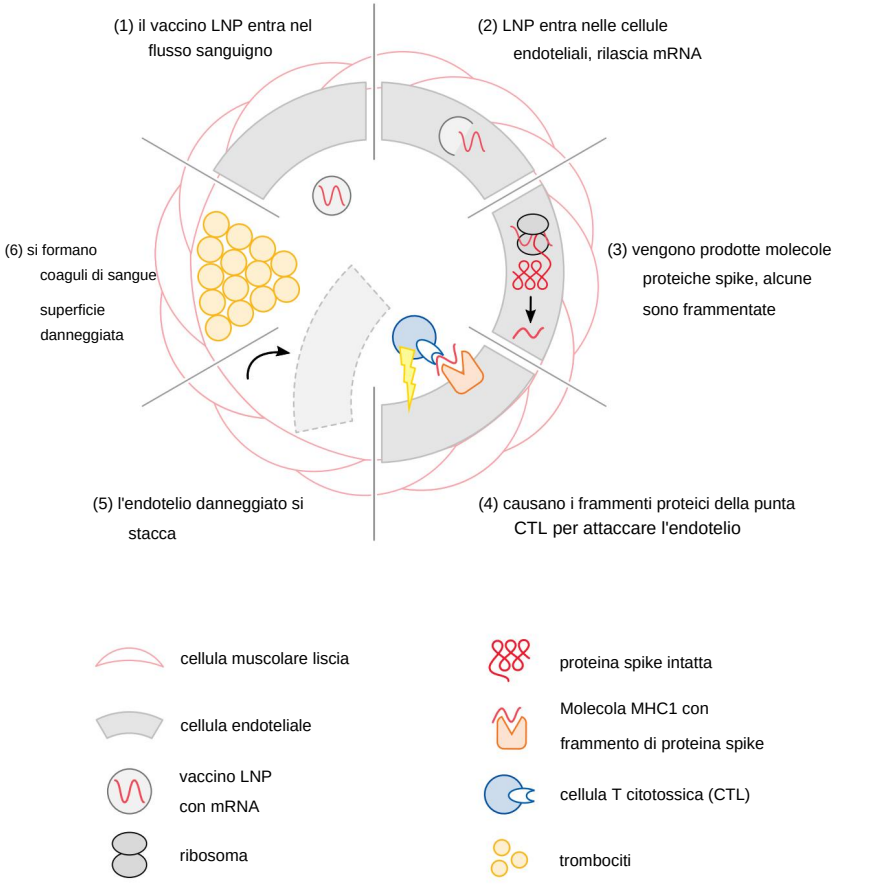
(1) il vaccino LNP entra nel flusso sanguigno
(2) LNP entra nelle cellule endoteliali, rilascia mRNA
(3) vengono prodotte molecole proteiche spike, alcune sono frammentate
(4) causano i frammenti proteici della punta CTL per attaccare l'endotelio
(5) l'endotelio danneggiato si stacca
(6) si formano coaguli di sangue superficie danneggiata
cellula muscolare liscia
cellula endoteliale
vaccino LNP con mRNA
ribosoma
proteina spike intatta
Molecola MHC1 con frammento di proteina spike
cellula T citotossica (CTL)
trombociti

Figura 3.1 In che modo i vaccini a mRNA danneggiano i vasi sanguigni e causano la coagulazione. Dopo che le nanoparticelle lipidiche del vaccino sono entrate in circolo (1), vengono assorbite dalle cellule endoteliali e l'mRNA viene rilasciato (2). La proteina antigenica (ad es. la proteina spike SARS-CoV-2) viene quindi espressa (3) e trasportata sulla superficie cellulare, dove induce l'attacco immunitario contro le cellule da parte di anticorpi e complemento o di cellule T citotossiche (4). Le cellule endoteliali danneggiate si distaccano (5), il che consente la fuoriuscita di particelle di vaccino nei tessuti adiacenti. Espone anche gli strati più profondi della parete del vaso al sangue, che innesca l'aggregazione dei trombociti (6) e la coagulazione del sangue.

gli endoteli vascolari causano anche malattie potenzialmente letali (ad es. tifo e febbre maculata delle Montagne Rocciose). Le malattie cliniche causate da questi agenti patogeni sono caratterizzate da sanguinamento, spesso aggravato da complicanze tromboemboliche, che assomigliano in modo sorprendente ad alcune delle principali reazioni avverse acute ai vaccini mRNA COVID-19.

Machine Translated by Google

Sia con le febbri emorragiche infettive che con i vaccini a mRNA, il meccanismo di danno è piuttosto semplice: le cellule endoteliali che esprimono antigeni "non-self" subiranno l'attacco del sistema immunitario (Figura 3.1). Come discusso in precedenza, questo attacco immunitario può coinvolgere l'attivazione del complemento mediata da anticorpi, cellule T citotossiche e altri meccanismi effettori in proporzione variabile. I coaguli di sangue che si formano sulla scia della lesione endoteliale provocheranno disturbi circolatori, con conseguenze a volte gravi e irreversibili come infarto e ictus. Le prove su questo punto sono inequivocabili: l' espressione della proteina spike nelle cellule dei vasi sanguigni, il conseguente attacco immunitario su queste cellule e l'induzione di coaguli di sangue sono tutti chiaramente visibili nei campioni di tessuto provenienti da biopsie e autopsie (vedi Sezione 4.3).

3.2 L'espressione della proteina spike nel corpo è diffusa e di lunga durata

Studi su un modello di vaccino a mRNA hanno dimostrato che le nanoparticelle lipidiche , dopo l'iniezione intramuscolare, entrano rapidamente nel flusso sanguigno. Successivamente si accumulano preferenzialmente in alcuni organi tra cui il fegato, la milza e le ovaie. I fattori che influenzano l' accumulazione delle particelle di vaccino nei diversi organi saranno discussi più avanti (vedi Sezione 5.1). Tuttavia, almeno i vasi sanguigni stessi sono esposti al vaccino in ogni organo e tessuto, da cui dobbiamo aspettarci un'espressione diffusa dell'antigene estraneo. Con i vaccini mRNA COVID-19, tale espressione diffusa è stata effettivamente dimostrata direttamente; alcune delle prove saranno presentate nel capitolo 4.

Un'altra considerazione importante è la rapidità con cui l'antigene viene espresso e quanto dura questa espressione. Ogata et al. [63] hanno rilevato l'espressione della proteina spike SARS-CoV-2 nei campioni di sangue anche il giorno dell'iniezione. In questo contesto, dovremmo notare che la proteina spike può subire la scissione da parte di enzimi proteolitici (o proteasi). Questo produce due frammenti, chiamati S1 e S2. Il frammento S2 rimane ancorato alla superficie cellulare, mentre il frammento S1 viene rilasciato; è questo frammento che è stato rilevato nei campioni di sangue da Ogata et al. La quantità rilevabile in questi campioni ha raggiunto il picco entro la prima settimana e poi è diminuita rapidamente. Quella breve durata apparente, tuttavia, era probabilmente dovuta al concomitante aumento del livello di anticorpi circolanti. Questi anticorpi si sarebbero legati all'an

Machine Translated by Google

in tal modo ha interferito con il metodo di rilevamento, che a sua volta si basava sulla cattura dell'antigene con anticorpi specifici.

Bansale et al. [64] hanno riportato un altro studio sul decorso temporale della proteina spike rilevabile nei campioni di sangue. Contrariamente a Ogata et al., hanno rilevato un aumento solo due settimane dopo l'iniezione iniziale del vaccino. I livelli più alti sono stati trovati a due settimane dopo la seconda iniezione. Anche a quattro mesi dalla seconda iniezione, tuttavia, Bansal et al. ancora rilevato livelli considerevoli, simili a quelli rilevati dopo le prime due settimane. I risultati di questi autori si discostano da quelli di Ogata et al. per due aspetti: in primo luogo, l'antigene è stato rilevato dopo periodi di tempo molto più lunghi di quelli riportati da Ogata et al.; e in secondo luogo, Bansal et al. non ha visto il primo picco di Ogata.

Queste due discrepanze possono essere spiegate dai diversi metodi di campionamento e analisi utilizzati nei due studi. Ogata et al. hanno applicato il loro saggio di cattura dei ticorpo a normali campioni di siero che non erano stati sottoposti ad alcuna elaborazione precedente. Al contrario, Bansal et al. prima hanno isolato i cosiddetti esosomi - vescicole di membrana derivate dalle cellule - dal siero, che hanno poi esaminato mediante *Western blot,* cioè la separazione delle proteine mediante elettroforesi su gel SDS, seguita dall'identificazione della proteina spike con gli anticorpi.

Per quanto riguarda l'espressione precoce della proteina spike, c'è motivo di favorire i dati riportati da Ogata et al., Dal momento che non hanno scartato la frazione della proteina spike che *non* era legata agli esosomi. Per quanto riguarda invece l'espressione tarda, lo studio di Bansal et al. è preferibile, poiché il loro uso dell'elettroforesi su gel SDS dovrebbe aver rimosso l'interferenza degli anticorpi sierici con il rilevamento della proteina spike.

Il risultato è che sia la prima espressione riportata da Ogata et al. e la tarda espressione riportata da Bansal et al. sono credibili. Una discussione più ampia di entrambi gli studi è stata data altrove [65]. Un'espressione di spike abbastanza duratura dopo la vaccinazione con mRNA è stata riportata anche da Röltgen et al. [66], che hanno ancora rilevato la proteina spike nei linfonodi 60 giorni dopo la seconda iniezione, e allo stesso tempo hanno anche mostrato la continua presenza di mRNA che codifica per il picco. Allo stesso modo, Magen et al. [67] hanno rilevato una forte espressione della proteina spike e la continua presenza dell'RNA un mese dopo la vaccinazione. Il loro studio ha riguardato un paziente con miosite indotta da vaccino (infiammazione muscolare) e i loro campioni di tessuto sono stati prelevati da muscoli scheletrici situati a distanza dal sito di iniezione.

Machine Translated by Google

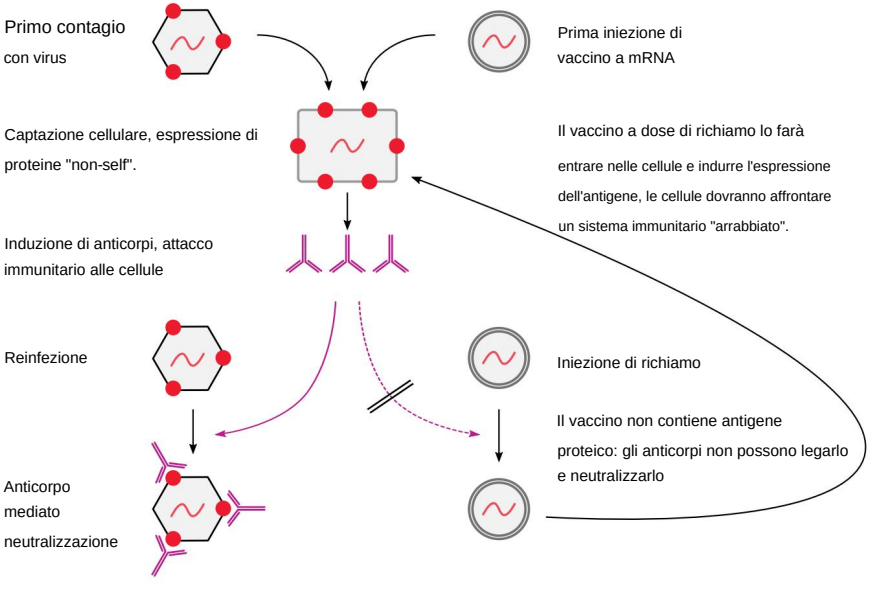

Figura 3.2 I vaccini a mRNA volano sotto il radar del sistema immunitario. Lasciato il le particelle di un vero e proprio virus sono decorate con alcune delle proteine che lo sono codificato dal genoma virale. Di conseguenza, il virus entrerà in modo efficiente cellule solo quando ne veniamo infettati per la prima volta, mentre negli incontri successivi, gli anticorpi indotti dopo la prima infezione neutralizzeranno il virus. A destra: dentro al contrario, le particelle di vaccino a mRNA non contengono alcun antigene proteico; Perciò, gli anticorpi contro l'antigene proteico codificato non possono impedire alle particelle di farlo entrando nelle nostre cellule del corpo e esponendole all'attacco immunitario.

Tale persistenza duratura dell'mRNA, e quindi dell'antigene espressione, si deve presumere che non sia correlata all'identità del antigene codificato. Invece, è molto probabilmente una proprietà della consegna tecnologia in generale. Le disastrose conseguenze di questa lunga durata l'espressione dell'antigene sarà considerata di seguito.

3.3 Gli LNP del vaccino mRNA volano sotto il radar del sistema immunitario sistema

Un'altra differenza cruciale tra virus reali e vaccini a mRNA è con cui sono decorate le particelle della prima, ma non della seconda copie delle molecole proteiche codificate dagli acidi nucleici contenuti in quelle particelle Vengono illustrate le conseguenze di questa differenza nella Figura 3.2.

Machine Translated by Google

Abbiamo notato in precedenza che i virus in genere causano una malattia significativa solo una volta, vale a dire, quando ne veniamo infettati per la prima volta; questo perché al primo incontro non abbiamo ancora anticorpi o altri meccanismi immunitari specifici che potrebbero impedire al virus di entrare e moltiplicarsi all'interno delle cellule del nostro corpo. Tuttavia, dopo la nostra prima infezione, avremo cellule B della memoria, che possono rispondere a qualsiasi infezione ripetuta con una rapida risposta anticorpale; gli anticorpi quindi legheranno e neutralizzeranno le particelle virali.

Affinché questa neutralizzazione mediata da anticorpi funzioni, le particelle del virus devono contenere ed esporre almeno alcuni degli antigeni da esso codificati. Questo è davvero il caso di tutti i virus reali. Al contrario, le particelle di un vaccino a mRNA sono racchiuse solo da un involucro di molecole lipidiche, che non sono antigeni efficaci.1 Pertanto, anche se la prima iniezione con il vaccino indurrà anticorpi contro l'antigene codificato, quegli anticorpi non saranno in grado di riconoscere e neutralizzare le particelle di vaccino quando viene iniettata un'altra dose. Il vaccino entrerà quindi nelle cellule del nostro corpo con efficier Solo quando l'antigene è espresso e appare sulla superficie di quelle cellule, gli anticorpi lo riconosceranno; e ora dirigeranno tutta la forza distruttiva del sistema immunitario contro quelle cellule.

Quanto sopra presuppone che l'antigene appaia sulla superficie cellulare in forma intatta. Questo è davvero il caso della proteina spike COVID-19, ma potrebbe non essere applicabile con un futuro vaccino a mRNA che codifica un antigene diverso che rimane all'interno della cellula. In questo caso, tuttavia, dobbiamo aspettarci che l'antigene venga processato e presentato sotto forma di peptidi associati a MHC1; questi attirerebbero quindi l'attenzione delle cellule T citotossiche. Pertanto, indipendentemente dal fatto che le cellule B o le cellule T dominino la risposta della memoria, il risultato è che l' immunità precedente all'antigene codificato dal vaccino a mRNA aggraverà *il* danno causato dall'esposizione ripetuta all'agente. In linea con questa previsione teorica, il rischio di miocardite indotta da vaccino dopo la seconda iniezione di vaccino mRNA supera quello dopo la prima (vedi Li et al. [71] e Sezione 7.3).

In poche parole, quindi, mentre l'immunità specifica *mitiga* o previene completamente la malattia causata da ripetute infezioni da virus, peggiorerà *il* danno causato dall'iniezione ripetuta di un vaccino a mRNA. Vale la pena menzionare

1Alcuni individui hanno effettivamente anticorpi preesistenti contro alcuni lipidi, in particolare quelli che contengono polietilenglicole (PEG). Tali anticorpi possono causare reazioni allergiche ai vaccini [68-70].

Machine Translated by Google

che tale precedente immunità non deve essere stata indotta da una precedente iniezione di vaccino; l'effetto sarà più o meno lo stesso quando qualcuno che è stato precedentemente infettato dal virus in questione riceve la sua prima iniezione di vaccino a mRNA. Pertanto, nel contesto delle vaccinazioni COVID-19, il rifiuto delle autorità di esentare coloro che hanno tale immunità naturale dai loro mandati di vaccinazione ha probabilmente aumentato sostanzialmente il numero di eventi avversi gravi.

Notiamo anche che il problema discusso qui è meno acuto con i vaccini genetici basati su vettori di adenovirus. Mentre anche con questi vaccini l'antigene di interesse non fa parte delle particelle infettive, la risposta anticorpale innescata contro le proteine del vettore adenovirale tenderà a neutralizzare le particelle virali del vaccino dopo ripetute iniezioni. Questo, ovviamente, non deve essere inteso come un'approvazione della tecnologia del vettore adenovirus; i vaccini a base di virus contro COVID-19 hanno causato gravi eventi avversi sulla stessa scala dei vaccini a mRNA [72].

3.4 Induzione di malattie autoimmuni

3.4.1 Contesto. Abbiamo osservato nel capitolo precedente che la malattia autoimmune è causata dall'emergenza e dalla proliferazione di linfociti T e B che riconoscono in modo aberrante gli antigeni "sé". Le malattie autoimmuni di solito comportano vari gradi di distruzione cellulare e tissutale, che sono causati dagli stessi meccanismi effettori che esistono per eliminare le cellule infette da virus. Tuttavia, in alcuni casi, gli autoanticorpi possono causare interruzioni funzionali più sottili, come l'inibizione della trasmissione del segnale dalle cellule nervose alle cellule muscolari nella miastenia grave o l'eccessiva attivazione della crescita e della produzione di ormoni all'interno della ghiandola tiroidea nella malattia di Graves. In un altro paradigma ancora, una malattia autoimmune che è transitoria, sebbene possibilmente prolungata, tuttavia danneggia irreversibilmente la funzione dell'organo. Un buon esempio è l'aggressione autoimmune contro le cellule beta produttrici di insulina delle isole pancreatiche, che provoca il diabete di tipo 1, una condizione che dura tutta la vita.

Come suggeriscono gli esempi precedenti, gli antigeni self che sono i bersagli della malattia autoimmune sono spesso organo-specifici. Un'altra illustrazione è la proteina tireoglobulina, che si trova solo nella ghiandola tiroidea e che è un autoantigene chiave coinvolto nella distruzione di questo organo da parte di una malattia autoimmune nota come tiroidite di Hashimoto.

Anche le cellule del sangue possono essere prese di mira da malattie autoimmuni. Per esempio,

Machine Translated by Google

alcuni autoanticorpi possono distruggere i trombociti (piastrine del sangue), che sono essenziali per la coagulazione del sangue. Il risultato sarà " porpora trombotica topenica", cioè sanguinamento spontaneo sotto la pelle e in altri luoghi. Altri autoanticorpi possono *attivare* i trombociti, nel qual caso si osserveranno coaguli di sangue. Anche la loro inutile ed eccessiva attivazione impoverirà i trombociti, cosicché il quadro clinico potrebbe essere una combinazione di coagulazione e sanguinamento. Quest'ultimo è stato osservato dopo la vaccinazione contro il COVID-19 e definito "indotto dal v trombocitopenia trombotica" (VITT).

Tuttavia, non tutte le malattie autoimmuni sono organo-specifiche. In alcune forme, gli autoantigeni si trovano in tutto il corpo, il che significa che un attacco autoimmune su di essi colpirà molti organi diversi. Un buon esempio è il lupus eritematoso sistemico (LES). Caratteristici del LES sono gli anticorpi contro il DNA ei fosfolipidi, che sono ubiquitari in tutte le cellule e i tessuti. Come ci si potrebbe aspettare dal coinvolgimento di più organi, il LES è una malattia molto grave.

3.4.2 Malattie autoimmuni indotte da infezioni. La maggior parte delle malattie autoimmuni ha una forte componente genetica, ma d'altra parte quasi tutte richiedono qualche fattore scatenante aggiuntivo per manifestarsi. Tali trigger possono essere agenti infettivi. Un esempio sono gli streptococchi di gruppo A, che possono causare febbre reumatica acuta. Questa malattia autoimmun di nuovo transitorio, ma può causare danni irreversibili al cuore.

Con la febbre reumatica acuta e molte altre malattie autoimmuni, si ritiene che il meccanismo centrale sia *il mimetismo molecolare* [73, 74]. In questo meccanismo patogenetico, un antigene non self dell'agente infettivo assomiglia molto a uno degli antigeni self del corpo, così che i cloni di cellule T o B i cui recettori riconoscono uno dei due riconosceranno anche l'altro. Tali cloni di linfociti cross-reattivi sono già presenti prima che l'infezione colpisca. Tuttavia, in questa fase, non sono attivi, ma si trovano in uno stato dormiente imposto loro da altri linfociti T regolatori per salvaguardare le cellule del corpo che esprimono l'antigene self.

Questo stato alquanto precario di autotolleranza può crollare quando l'agente infettivo irrompe sulla scena, e con esso l' antigene microbico cross-reattivo. L'infezione causerà l'infiammazione, che fornirà l'impulso non specifico per l'avvio di una risposta immunitaria (cfr. Sezione 2.2.2.1). Tra i molti diversi cloni di cellule T e B che saranno reclutati e attivati da questa risposta ci sono quelli dormienti

Machine Translated by Google

quelli che hanno riconosciuto l'antigene microbico cross-reattivo. Attaccheranno quindi non solo il microbo ma anche le cellule del corpo che esprimono il corrispondente antigene self. A causa del ritardo inerente a qualsiasi risposta immunitaria adattativa, la malattia autoimmune tipicamente divamperà diverse settimane dopo l'infezione. Ad esempio, la febbre reumatica acuta può essere diagnosticata circa 1-5 settimane dopo l' infezione da streptococco solitamente banale che l'ha scatenata.

Si ritiene inoltre che il mimetismo molecolare sia presente nella patogenesi del diabete di tipo 1. Diversi virus sono stati implicati, inclusi virus Coxsackie, citomegalovirus e rotavirus. Tuttavia, restano da considerare anche altri meccanismi di causalità, in particolare un'infezione persistente delle cellule delle isole pancreatiche con il virus in questione [75].

Vari fenomeni e malattie autoimmuni sono stati segnalati in relazione alle infezioni da COVID-19 e dopo la vaccinazione contro la malattia [76, 77], e il mimetismo molecolare è stato suggerito come meccanismo chiave [76, 78]. Sebbene questa causalità sia concepibile in linea di principio, il conteggio dei potenziali determinanti antigenici che possono essere previsti confrontando la sequenza amminoacidica della proteina spike SARS-CoV-2 con quella delle proteine umane è molto simile ai conteggi ottenuti con le proteine spike di altri coronavirus.2 Pertanto, se SARS-CoV-2 è davvero "il virus autoimmune", come affermato da Halpert e Shoenfeld [76], allora questo deve essere attribuito a fattori diversi dall'abbondanza di determinanti immunologici cross-reattivi.

3.4.3 Scarsa clearance degli antigeni self rilasciati da cellule decedute. Abbiamo discusso nella Sezione 2.2.1 che gli antigeni che rimangono all'interno delle cellule del nostro corpo durante il loro intero ciclo di vita incontreranno il sistema immunitario solo dopo la frammentazione e la presentazione da parte delle molecole di superficie MHC1; normalmente non incontreranno anticorpi. Mantenere questi antigeni lontani dalle cellule che determinano la produzione di anticorpi è un aspetto importante dell'autotollera

2Uno studio computazionale pubblicato ha affermato che la proteina spike SARS-CoV-2 ha una somiglianza di sequenza molto maggiore, e quindi un potenziale maggiore di reazione crociata immunologica, con le proteine umane rispetto a quelle degli animali [79]. Tuttavia, queste presunte scoperte si estendono anche agli scimpanzé, che sono strettamente imparentati con gli umani. Non siamo stati in grado di riprodurre questi risultati: né la proteina spike SARS-CoV-2 contiene più somiglianze di sequenza con le proteine umane che con quelle dello scimpanzé, né supera il grado di somiglianza osservato con le proteine spike di molti altri coronavirus. Pertanto, qualsiasi propensione insolitamente elevata di SARS-CoV-2 a innescare l'autoimmunità non è spiegata dal numero di epitopi cross-reattivi prevedibili.

Machine Translated by Google

questa separazione, le cellule del corpo che si disintegrano devono essere eliminate prontamente e in modo ordinato.

Un meccanismo importante per garantire questo smaltimento ordinato dei detriti cellulari è *l'apoptosi.* Quando le cellule subiscono la morte cellulare programmata, ad esempio come risultato dell'azione delle cellule T citotossiche, i frammenti cellulari espongono marcatori molecolari che li identificano ai fagociti scavenging come derivati dal self. I fagociti quindi *non* risponderanno come farebbero all'ingestione di un microbo patogeno e quindi non attiveranno le cellule T-helper per indurre una risposta anticorpale.

Se questo meccanismo di pulizia ordinato è sovraccarico, e quindi i detriti cellulari vengono lasciati a "marcire" prima di essere rimossi, allora potrebbe non essere più riconosciuto come derivato dal sé. I fagociti possono quindi avviare la produzione di anticorpi contro gli antigeni del "sé nascosto" contenuti nei detriti (vedere la Sezione 2.2.2.1). Questi autoanticorpi promuoveranno ulteriormente l'infiammazione, che a sua volta distruggerà più cellule e rilascerà più detriti cellulari; il risultato finale di questo circolo vizioso potrebbe essere una vera e propria malattia autoimmune. In linea con questo meccanismo, una serie di difetti genetici che interferiscono con la via di clearance fagocitica promuovono la manifestazione del LES [80].

In linea di principio, qualsiasi danno tissutale potrebbe potenzialmente mettere in moto questo percorso verso l'autoimmunità; questo include infezioni, vaccinazioni e apparentemente anche traumi fisici [81, 82]. In questo contesto, notiamo che molti partecipanti agli studi clinici sul vaccino mRNA COVID-19 hanno manifestato febbre alta [83, 84]. Sia il meccanismo immunologico di distruzione cellulare che l'attività tossica delle nanoparticelle lipidiche [85] possono contribuire all'infiammazione alla base di queste reazioni febbr
Da tali risultati, dovremmo aspettarci dopo fenomeni autoimmuni
vaccinazione per essere comune.

3.4.4 Malattie autoimmuni indotte dai vaccini COVID-19. La letteratura medica contiene infatti numerose segnalazioni di casi di malattie autoimmuni indotte da vaccini mRNA COVID-19. Per esempi specifici di organi , vedere [86-89]; per una panoramica generale si veda [77]. Le diagnosi includono diabete di tipo 1, tiroidite, sindrome di Guillain Barré, epatite, lupus eritematoso sistemico (LES), porpora trombocitopenica (cioè distruzione piastrinica mediata da anticorpi) e molti altri. Discuteremo alcuni esempi specifici nel Capitolo 4.

Machine Translated by Google

3.5 Immunosoppressione indotta da vaccino

3.5.1 Manifestazioni di immunosoppressione dopo la vaccinazione contro il COVID-19 . Mentre i fenomeni autoimmuni innescati dai vaccini COVID-19 sono arrivati nel mainstream della letteratura medica, questo non è ancora il caso di un'altra potenziale conseguenza, vale a dire l'immunosoppressione. L'indicazione più chiara di immunosoppressione è fornita dai numerosi casi clinici di fuoco di Sant'Antonio comparsi poco dopo la vaccinazione; per una vasta serie di casi documentati, si veda [90].

L'herpes zoster nasce dalla riattivazione del virus varicella zoster (VZV). L'infezione iniziale con questo virus provoca la varicella. Mentre questa è clinicamente una malattia generalizzata ma autolimitante, il virus rimane nei nodi nervosi sensoriali (gangli) vicino al midollo spinale. Il sistema immunitario della maggior parte delle persone riesce a tenere sotto controllo il virus perennemente e a impedirgli di riapparire sulla scena. Tuttavia, in alcune persone, tipicamente di mezza età o anziane, il virus può uscire allo scoperto ancora una volta causando l'herpes zoster. Le lesioni cutanee assomigliano a quelle della varicella, ma la loro diffusione è tipicamente limitata a un *dermatoma,* cioè l'area cutanea che corrisponde a un singolo nodo nervoso sensoriale.

Un caso di fuoco di Sant'Antonio può segnalare la presenza di una malattia sistemica sottostante che indebolisce il sistema immunitario, ed è consigliabile esaminare ogni paziente con fuoco di Sant'Antonio per ulteriori segni di tale malattia.

Oltre al fuoco di Sant'Antonio, dopo la vaccinazione contro il COVID-19 sono state segnalate anche infezioni batteriche, che spesso coinvolgono il tratto digerente [91-93]. Anche tali casi potrebbero essere causati dall'immunosoppressione, ma i coaguli di sangue e l'interruzione della perfusione dei siti interessati possono contribuire; sulla base delle segnalazioni pubblicate, non è possibile effettuare una chiara attribuzione causale.

Diversi patologi esperti hanno condiviso le loro osservazioni sull'aumento del numero di casi e sull'aumento della malignità dei tumori dall'inizio delle vaccinazioni COVID-19 (vedere ad esempio [94]). Molti di questi casi sembrano comportare la riattivazione di tumori, a volte dopo decenni, che erano stati considerati guariti. I meccanismi dell'immunità cellulare che tengono sotto controllo le cellule tumorali sono fondamentalmente gli stessi che controllano e combattono le infezioni virali. Pertanto, questi rapporti indicano anche una significativa immunosoppressione dopo la vaccinazione.

3.5.2 Possibili meccanismi. Come notato sopra, l'immunosoppressione non è ancora comunemente riconosciuta come un problema significativo causato dalle vaccinazioni COVID-19 e non siamo a conoscenza di alcuna pubblicazione

Machine Translated by Google

ricerca sperimentale per affrontare la questione della sua causalità. Tuttavia , diversi meccanismi causali sono plausibili (e non si escludono a vicenda).

3.5.2.1 Larghezza di banda satura. Il sistema immunitario è soggetto a restrizioni globali sull'entità della sua attivazione. Se la sua attenzione è focalizzata sull'espressione prolungata indotta dal vaccino di un antigene estraneo in più tessuti e organi del corpo, ciò distoglierà le risorse dalla lotta contro i patogeni reali che invadono in concomitanza.

3.5.2.2 Fratricidio linfocitario. Abbiamo discusso in precedenza che le cellule del corpo che esprimono l'antigene estraneo codificato dal vaccino mRNA saranno attaccate dalle cellule T citotossiche e da altri meccanismi effettori immunitari citotossici. I linfociti stessi non sono esenti; se assumono il vaccino mRNA, anche loro diventeranno bersagli per altri linfociti. In questo modo, il sistema immunitario si autodistruggerebbe. Il patologo Arne Burkhardt ha osservato alti livelli di espressione della proteina spike nei linfonodi e all'interno della milza, il più grande organo linfatico del corpo. Questa scoperta supporta il fratricidio dei linfociti come un importante meccanismo di immunosoppressione.

3.5.2.3 Immunosoppressione da nanoparticelle lipidiche. Un effetto immunosoppressivo delle nanoparticelle lipidiche è stato dimostrato da Qin et al. [95]. Questi autori hanno misurato l'attivazione dei linfociti e la risposta anticorpale a un vaccino sperimentale a mRNA che codifica un antigene del virus dell'influenza. Questa risposta immunitaria indotta sperimentalmente è stata attenuata da una precedente iniezione di sole nanoparticelle lipidiche (e anche di un altro vaccino sperimentale a mRNA). È interessante notare che l' effetto immunosoppressivo era più pronunciato quando entrambe le iniezioni venivano applicate nello stesso sito corporeo, suggerendo che il danno ai linfonodi regionali dalla prima iniezione era in parte responsabile. Tuttavia, sono state osservate anche modifiche al modello delle risposte immunitarie quando la seconda iniezione è stata applicata a un altro sito del corpo, e notevolmente sono state persino trasmesse alla prole dei topi iniettati con LNP.

I linfociti sono noti per la loro straordinaria sensibilità agli stimoli apoptotici: ad esempio, possono essere portati alla morte cellulare programmata da dosi molto basse di radiazioni ionizzanti. Come discuteremo nella Sezione 5.3.3.1, la tossicità dei lipidi cationici è mediata dalle specie reattive dell'ossigeno, e lo stesso vale per le radiazioni ionizzanti. Pertanto, i linfociti potrebbero soccombere alla tossicità delle nanoparticelle lipidiche più facilmente rispetto ad altre cellule.

Machine Translated by Google

In questo contesto, potremmo anche notare che, nonostante la loro soppressione dell'immunità specifica, i lipidi cationici promuovono allo stesso tempo l'infiammazione aspecifica (vedi Sezione 5.3.2). Questa scoperta, così come i cambiamenti ereditabili della regolazione immunitaria documentati da Qin et al., indicano che c'è di più nella storia dell'LNP oltre alla semplice uccisione dei linfociti.

3.6 Il meccanismo fondamentale di danno dei vaccini a mRNA è del tutto generale

Poiché tutte le prove di danno discusse in questo capitolo si riferiscono ai vaccini mRNA COVID-19, ci si potrebbe chiedere cosa dovremmo aspettarci dai futuri vaccini mRNA contro altri microbi patogeni. Dovremmo attribuire la tossicità dei vaccini COVID-19 all'antigene specifico che codificano, o un danno così grave è insito nella tecnologia dell'mRNA?

A nostro parere ponderato, il risultato con qualsiasi vaccino a mRNA sarà più o meno lo stesso di quello con i vaccini COVID-19. È vero che la stessa proteina spike può favorire la coagulazione del sangue e l'infiammazione senza alcun aiuto da parte del sistema immunitario [96]. Tuttavia, le prove che verranno mostrate nel capitolo 4 indicano che il danno grave, diffuso e prolungato ai tessuti e ai vasi sanguigni è causato principalmente dall'attacco immunitario alle cellule produttrici di proteine spike. Questo attacco si verifica semplicemente perché la proteina spike è un antigene non self ; e poiché ogni altro vaccino a mRNA codificherà necessariamente il proprio antigene non-self, derivato da qualsiasi particolare microbo bersaglio , dobbiamo aspettarci che causi danni con lo stesso meccanismo e in misura simile.

Machine Translated by Google

4. Evidenze patologiche di danno immunologico dovuto a vaccini a mRNA

I patologi esaminano gli organi ei tessuti dei pazienti deceduti, così come i campioni di tessuto dei pazienti vivi (biopsie), al fine di stabilire le cause della malattia. Mentre l'esame macroscopico, durante l'autopsia, degli organi malati è importante e solitamente sufficiente per diagnosticare cause di morte come l'embolia polmonare o l'infarto del miocardio, molti più dettagli possono essere rivelati dall'uso *dell'istopatologia,* cioè dall'esame microscopico di campioni di tessuto . Lo studio microscopico può essere combinato con tecniche biochimiche e immunologiche per rilevare la presenza e la distribuzione di specifici marcatori molecolari della malattia. L'istopatologia è utile non solo negli studi post mortem, ma anche con *biopsie,* cioè campioni di tessuto ottenuti da pazienti vivi.

Mentre gli studi patologici su pazienti che avevano sofferto o sono morti a causa di eventi avversi delle vaccinazioni COVID-19 sono comparsi lentamente nella letteratura medica, ora ci sono prove sostanziali che fanno luce sui meccanismi di causalità della malattia. Come vedremo, l'attacco immunitario alle cellule e ai tessuti del corpo è il principale tema ricorren

4.1 Tecniche chiave utilizzate in istopatologia

Per esaminare un campione di tessuto al microscopio, è necessario innanzitutto tagliarlo in sottili fette di spessore uniforme. In preparazione per questa fase, il campione di tessuto viene in genere prima trattato con un *fissativo,* spesso formaldeide, e poi incorporato in paraffina. Il fissativo previene la degradazione chimica e strutturale del campione e la paraffina lo rassoda per il sezionamento.

4.1.1 Colorazione chimica. Un'altra considerazione importante è il contrasto visivo. La maggior parte delle cellule e delle strutture subcellulari sono incolori e pochi dettagli sono facilmente distinguibili al microscopio. Per migliorare il contrasto, i campioni di tessuto sono comunemente colorati con una mis

Machine Translated by Google

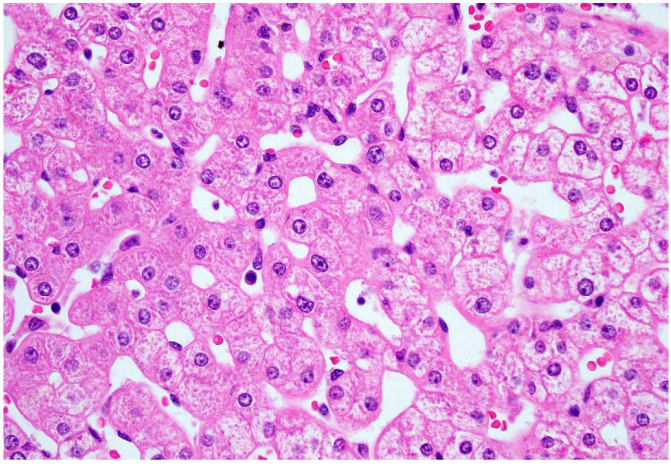

Figura 4.1 Tessuto epatico normale (colorazione HE). I nuclei delle cellule sono viola, mentre il resto della cellula (il citoplasma) è rosa. In questa immagine, possiamo vedere i contorni della maggior parte delle celle. Ciò non è sempre possibile, ma si possono sempre vedere i nuclei. I puntini rosso vivo sparsi sono globuli rossi. Si trovano all'interno di spazi vuoti, i *sinusoidi del fegato.* Nella vita, i sinusoidi sono interamente pieni di sangue; in questo campione, tuttavia, la maggior parte del sangue è stata Immagine adattata da [97].

di coloranti chimici. Sulla base delle loro cariche ioniche e di altre proprietà, queste molecole coloranti si legheranno preferenzialmente a diverse strutture intra ed extracellulari.

Il metodo di colorazione HE ampiamente utilizzato utilizza i due coloranti ematossilina ed eosina. Il primo è bluastro e si lega preferenzialmente agli acidi nucleici e ad altre molecole caricate negativamente, mentre il secondo è rosso e si lega preferenzialmente alle proteine. Il risultato usuale è che i nuclei delle cellule, che contengono grandi quantità di DNA, appaiono blu o viola, mentre la maggior parte delle restanti strutture sarà colorata prevalentemente di rosso (Figura 4.1). Depositi o goccioline di grasso rimangono inalterati. Mentre il metodo HE è utile per l'istopatologia di routine, ci sono una serie di interessanti colorazioni chimiche speciali che evidenziano meglio particolari cellule fisiologiche o patologiche e strutture tissutali

4.1.2 Immunoistochimica. Una tecnica importante che accresce in modo molto sostanziale il potere dell'istopatologia, e di cui vedremo diversi esempi, è *l'immunoistochimica.* Sfrutta la specificità degli anticorpi per la colorazione selettiva delle cellule che contengono una particolare molecola di interesse. Ad esempio, mentre tutti i linfociti

Machine Translated by Google

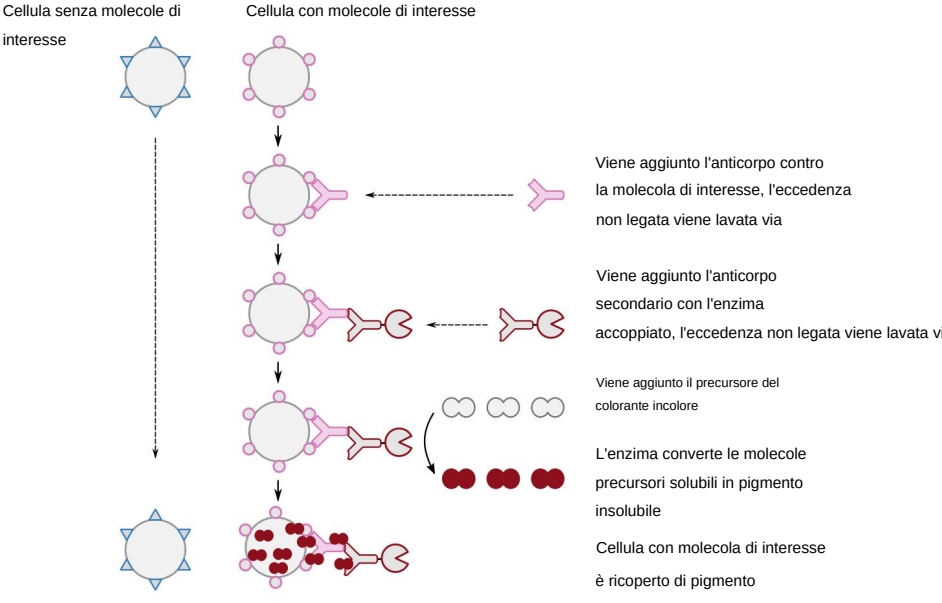
Cellula senza molecole di interesse
Cellula con molecole di interesse
Viene aggiunto l'anticorpo contro la molecola di interesse, l'eccedenza non legata viene lavata via
Viene aggiunto l'anticorpo secondario con l'enzima accoppiato, l'eccedenza non legata viene lavata vi
Viene aggiunto il precursore del colorante incolore
L'enzima converte le molecole precursori solubili in pigmento insolubile
Cellula con molecola di interesse è ricoperto di pigmento

Figura 4.2 Illustrazione schematica dell'immunoistochimica, un metodo per rilevamento selettivo di molecole specifiche di interesse nei campioni di tessuto utilizzando anticorpi specifici. Vedere il testo per i dettagli.

si assomigliano nella colorazione HE, rilevamento immunoistochimico del CD3 l'antigene di superficie cellulare può essere utilizzato per evidenziare i linfociti T ma non i linfociti B. La rilevazione di CD4 e CD8, rispettivamente, può essere utilizzata per distinguere ulteriormente il T-helper dai linfociti T citotossici. E, come vedremo, il espressione di antigeni virali come la proteina spike SARS-CoV-2 essere osservato pure.

I passaggi essenziali del metodo sono illustrati nella Figura 4.2. IL la fetta di tessuto viene prima esposta a un anticorpo che riconosce in modo specifico la molecola di interesse Dopo aver concesso un po' di tempo prima che si verifichi l'associazione, l'eccedenza non legata di anticorpi viene lavata via. Un anticorpo secondario viene poi aggiunto che riconosce il primo, autorizzato a legare, e il residuo non legato nuovamente lavato via. Questo anticorpo secondario è stato accoppiato chimicamente a un enzima (una proteina catalitica) che può convertire una molecola precursore incolore e solubile (spesso diaminobenzidina) ad an pigmento insolubile che si deposita in situ.1 Questa reazione enzimatica

1Ci si potrebbe chiedere perché l'enzima sia accoppiato chimicamente a un anticorpo secondario piuttosto che direttamente al primo anticorpo antigene-specifico. Questo sarebbe davvero possibile in linea di principio, ma è più conveniente accoppiare l'enzima a un anticorpo secondario invece, poiché un tale coniugato può essere utilizzato con moltissimi antigeni specifici diversi

Machine Translated by Google

serve come fase di amplificazione: una singola molecola di enzima può trasformare molte molecole di colorante e quindi generare una quantità relativamente molto grande di pigmento, in modo che anche un piccolo numero di molecole di interesse possa essere facilmente rilevato.

4.2 Fonti di prova

Di seguito, ci baseremo per la maggior parte su casi clinici e revisioni tratti dalla letteratura medica sottoposta a revisione paritaria. Inoltre, faremo ripetutamente riferimento a una serie di esami autoptici eseguiti da Arne Burkhardt, MD, professore emerito di patologia, con l' assistenza di diversi colleghi. Sebbene i risultati di Burkhardt non siano stati ancora pubblicati sotto forma di articoli di riviste sottoposti a revisione paritaria, sono stati dimostrati e controllati da altri patologi e medici e sono stati messi a disposizione dell'autore di questo capitolo.

Sebbene la maggior parte delle scoperte di Burkhardt siano qualitativamente confermate da quelle descritte in articoli sottoposti a revisione paritaria, il suo lavoro aggiunge una preziosa prospettiva quantitativa. Al momento della stesura di questo documento, Burkhardt ha valutato i materiali dell'autopsia di 43 pazienti deceduti dopo aver ricevuto una o più iniezioni di vaccino COVID-19. In tutti questi casi, la diagnosi sul certificato di morte *non* aveva fatto riferimento a quei vaccini, ma le famiglie in lutto avevano chiesto una seconda opinione a Burkhardt. La sua indagine approfondita ha portato Burkhardt a concludere che la causa del vaccino era certa o probabile in 22 casi e possibile in altri 7 casi. Ha escluso il nesso di causalità solo in 3 casi, mentre nei restanti 11 casi non è stato possibile o non è stata ancora presa una decisione conclusiva.

Di tutti i 43 pazienti deceduti, 29 avevano ricevuto una o più iniezioni di vaccini a mRNA, ma nessun altro. All'interno di questo sottogruppo, Burkhardt ha ritenuto certa o probabile la causalità della morte per vaccinazione in 14 casi. Tali cifre dovrebbero far riflettere coloro che finora hanno accettato la narrativa tradizionale secondo cui gli eventi avversi gravi sono "estremamente rari".

4.3 Vasculite indotta da vaccinazione mRNA

Nella Sezione 3.1, avevamo discusso che i vasi sanguigni saranno colpiti in modo prominente dal danno del vaccino, dal momento che i vaccini saranno inizialmente

anticorpi primari, che non devono essere essi stessi modificati chimicamente. Ad esempio, per rilevare le cellule T citotossiche piuttosto che le cellule T helper, sostituiremmo semplicemente l' anticorpo primario specifico per il CD4 con uno che riconosce il CD8; tutti gli altri passaggi e reagenti rimarrebbero invariati.

Machine Translated by Google

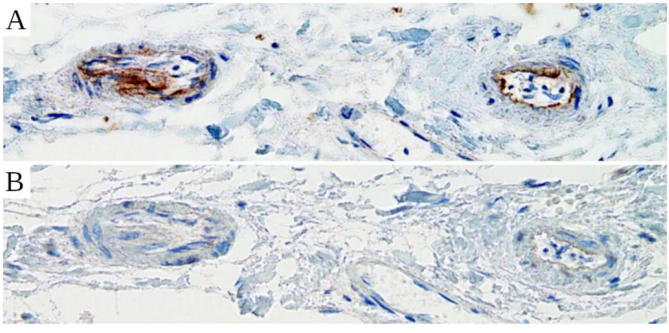

Figura 4.3 Sezione trasversale di due piccoli vasi sanguigni situati all'interno della parete di uno più grande (un'arteria coronaria). Immunoistochimica per la proteina spike SARS-CoV-2 **(A)** e il nucleocapside (B). È possibile rilevare solo la proteina spike, il che indica che la sua espressione è stata causata dal vaccino piuttosto che da un'infezione con il virus. Per gentile concessione di Michael Mörz, MD.

distribuito attraverso il flusso sanguigno; le cellule *dell'endotelio* vascolare, lo strato più interno della parete del vaso, assorbiranno quindi le nanoparticelle lipidiche del vaccino e inizieranno a esprimere la proteina spike. In questa sezione, prenderemo in considerazione alcune prove a sostegno.

4.3.1 Espressione indotta da vaccino della proteina spike nell'endotelio vascolare . La Figura 4.3 mostra l'espressione della proteina spike all'interno dell'endotelio di due piccoli vasi sanguigni, che si trovano all'interno della parete di uno più grande (un'arteria coronaria). Il pigmento marrone visto nel pannello A della figura rappresenta la proteina spike. Nel pannello B, l'immunoistochimica è stata utilizzata nel tentativo di rilevare il nucleocapside del virus SARS-CoV-2. L'assenza di pigmento marrone indica che il nucleocapside non è espresso.

In un'infezione con il virus, *tutte* le proteine codificate dal virus dovrebbero essere espresse e insieme, comprese sia la proteina spike che il nucleocapside. D'altra parte, i vaccini COVID-19 basati sui geni codificano solo la proteina spike. Il rilevamento della sola proteina spike conferma quindi che la sua espressione è stata causata dalla vaccinazione piuttosto che da un'infezione non diagnosticata con il virus.

4.3.2 Vasculite, coaguli di sangue e dissezione: esempi di reperti autoptici . La Figura 4.4 mostra sezioni di tessuto macchiate con HE di vasi sanguigni piccoli e grandi di persone decedute dopo la vaccinazione contro il COVID-19. Il pannello A mostra una sezione trasversale di un'arteria normale. Vediamo uno strato muscolare robusto e compatto, che mostra un colore rosso più in

Machine Translated by Google

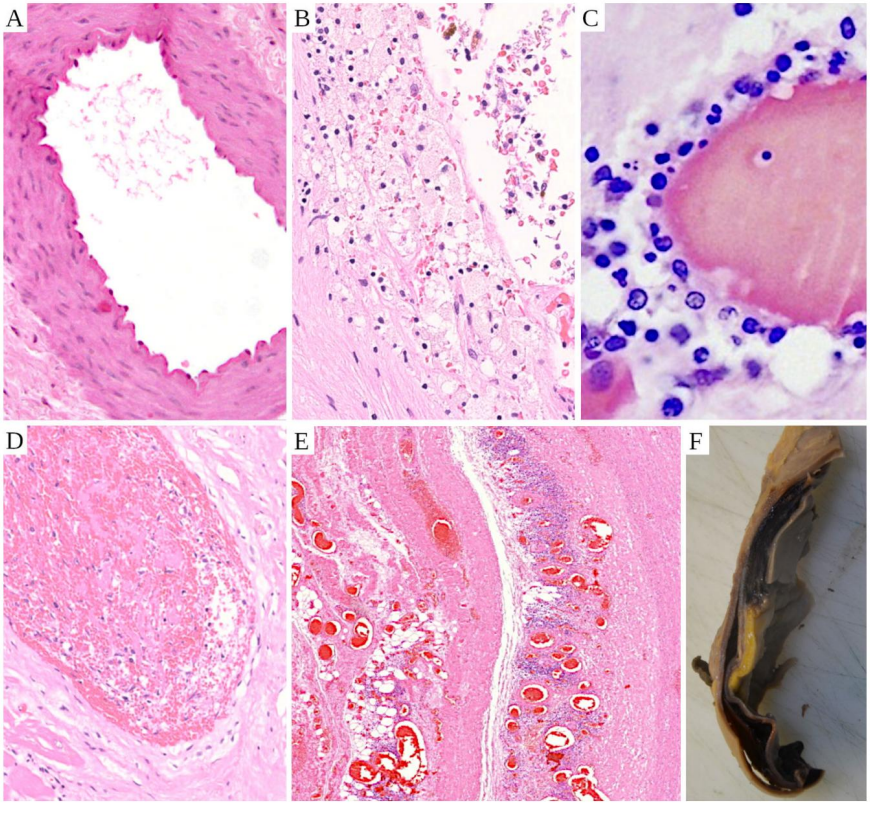

Figura 4.4 Vasculite dei vasi sanguigni piccoli e grandi. Sezioni trasversali di un vaso sanguigno normale (A) e manifestazioni di vasculite dopo la vaccinazione COVID-19 nei vasi sanguigni piccoli (C) e grandi (B, D, E, F). Tutte le sezioni microscopiche erano colorate con HE. A: un'arteria normale con uno strato muscolare compatto e regolare. La superficie interna è ininterrotta e chiaramente definita; la sua forma ondulata è un artefatto post mortem. B: la parete di un'arteria con vasculite. Il tessuto è allentato e "mangiato dalle tarme"; è stato invaso da linfociti (punti rotondi scuri) e macrofagi. C: vasculite di un vaso più piccolo (raffigurato a maggiore ingrandimento). La parete del vaso è infiltrata sia da linfociti che da granulociti. D: la vasculite di un vaso più grande ha causato un coagulo di sangue, che riempie il lume. E: sezione trasversale di una parete aortica, mostrata a bass I linfociti infiltranti appaiono come nuvole di minuscoli granelli blu. A sinistra della più grande nuvola blu, una crepa verticale attraversa il tessuto. F: una frattura è anche visibile macroscopicamente in questo campione asportato di parete aortica da un paziente con *dissezione aortica.* Il materiale scuro all'interno della fessura è sangue coagulato Vedere il testo per ulteriori spiegazioni. Crediti immagine: il pannello A è di [97], B e D del Dr. Ute Krüger, C del Dr. Michael Möerz, ed E ed F del Dr. Arne Burkhardt.

Machine Translated by Google

il tessuto connettivo circostante. Nel pannello adiacente B, vediamo una sezione di parete di un'arteria leggermente più grande afflitta da vasculite. Parte del tessuto muscolare rimane intatto in basso a sinistra, ma la maggior parte del tessuto è stata infiltrata da cellule infiammatorie, compresi i linfociti, e si sta disintegrando. Il pannello C mostra un piccolo vaso sanguigno colpito in modo simile; l'ingrandimento maggiore mostra l'infiltrazione di linfociti e anche di granulociti e istiociti. Il pannello D mostra un altro grande vaso con vasculite; la distruzione della parete è meno avanzata che nel pannello B, ma ha provocato la formazione di un grosso coagulo di sangue, che ostruisce interamente il lume.

Il pannello E mostra una sezione di parete dell'aorta di una persona vaccinata. L'immagine è stata scattata a basso ingrandimento e di conseguenza i linfociti infiltranti appaiono qui come nuvole di minuscoli puntini blu. Vediamo una crepa che attraversa il tessuto infiammato. Una fessura è anche visibile macroscopicamente nel pannello F della figura, che mostra lo stesso vaso di E. Il materiale di colore scuro visto all'interno della fessura è sangue coagulato. Questo quadro clinico è noto come *dissezione aortica.*

4.3.3 Dissezione e rottura aortica. Mentre la dissezione può verificarsi anche in altre arterie, spesso colpisce l'aorta, che è il più grande vaso sanguigno del corpo. L'aorta riceve il sangue ad alta pressione espulso dalla camera cardiaca più potente (il ventricolo sinistro), ed è quindi soggetta ad un intenso stress meccanico. Se la parete dell'aorta è indebolita dall'infiammazione, potrebbe fallire sotto questo sforzo. Il fallimento inizia con una rottura dello strato interno del vaso (l' *intima).* Il sangue pressurizzato si farà strada nella fessura e da lì nello strato muscolare sottostante, la *media.* Mentre spinge , il sangue divide la parete del vaso in due maniche separate. Questa zona di separazione può estendersi lungo l'intera lunghezza dell'aorta e anche oltre nei suoi rami. Se la guaina esterna del vaso danneggiato regge, un tempestivo trattamento chirurgico può salvare il paziente, ma se scoppia , l'emorragia interna che ne consegue sarà immediatamente fatale.

La dissezione aortica è stata precedentemente segnalata in relazione ad altre forme di vasculite [98, 99] e, più recentemente, anche con infezione da COVID-19 [100, 101]. La dissezione e la rottura dell'aorta sono normalmente piuttosto rare, ma il Prof. Burkhardt ha riscontrato tre di questi casi su un totale di 29 pazienti che erano morti dopo aver ricevuto un vaccino a mRNA. (Questi tre decessi si sono verificati tra 7 e 25 giorni dopo l'iniezione più recente.) Uno di questi casi è stato anche studiato mediante immunoistochimica e sp

Machine Translated by Google

la proteina è stata rilevata all'interno del segmento sezionato della parete aortica. Un gruppo giapponese di patologi ha segnalato un altro caso simile [102].

La dissezione e la rottura delle arterie più piccole, a volte facilitate da malformazioni vascolari preesistenti, sono state riportate anche in più pazienti che avevano ricevuto un vaccino a mRNA per COVID-19 [103-107]. Anche il prof. Burkhardt ha riscontrato molti di questi casi nella sua serie di autopsie.

4.3.4 Coaguli di sangue. È stato scoperto che la vasculite indotta dai vaccini a mRNA colpisce tutti i tipi di vasi sanguigni, grandi e piccoli; e così è con i coaguli di sangue da esso indotti. La Figura 4.4D mostrava un coagulo di sangue in un vaso più grande; diversi coaguli in vasi più piccoli sono visibili nella Figura 4.5, tratta da un case report di Roncati et al. [108] e mostra sezioni di tessuto del polmone. Nel pannello di destra della figura, vediamo anche un grande ammasso di linfociti all'interno del tessuto polmonare stesso. Osservazioni simili sono state fatte anche dal Prof. Burkhardt.

Sì et al. [109] hanno esaminato 35 casi di infarto del miocardio dopo la vaccinazione contro il COVID-19; di questi, 31 avevano ricevuto un vaccino mRNA.
La maggior parte di questi casi si era verificata entro 24 ore dall'iniezione. Lo stesso vale per due casi riportati da Sung et al. [110]; entrambi i pazienti avevano ricevuto il vaccino Moderna. Kawamura et al. [111] riporta un altro caso in relazione al vaccino Pfizer. La manifestazione precoce è evidente anche nei dati raccolti dal database VAERS [112]; fino a che punto ciò sia dovuto alla segnalazione preferenziale di tali primi casi è attualmente sconosciuto. L'infarto del miocardio, il più delle volte in connessione con l'infiammazione sottostante delle arterie coronarie, era anche un'osservazione comune nelle autopsie esaminate dal Prof. Burkhardt.

Kolahchi et al. [113] hanno pubblicato una revisione sull'ictus ischemico acuto, ovvero l'ictus dovuto all'occlusione di un'arteria cerebrale, in relazione alla vaccinazione COVID-19. Mentre la maggior parte dei 43 pazienti inclusi nella loro relazione aveva ricevuto un vaccino vettore adenovirus, c'erano otto pazienti che avevano ricevuto un vaccino a mRNA. In particolare, cinque di questi otto pazienti hanno sviluppato un ictus già dopo la loro prima iniezione di vaccino, probabilmente facilitato da un'immunità naturale preesistente (cfr.
Sezione 3.3).

Un altro comune disturbo cerebrale correlato alla coagulazione è la trombosi del seno venoso; qui, una grande vena piuttosto che un'arteria è ostruita da un trombo. Come l'ictus ischemico, questa malattia è stata osservata più comunemente con i vaccini a vettore virale, ma anche in questo caso sono stati segnalati casi dopo la vaccinazione con mRNA [114-117].

Machine Translated by Google

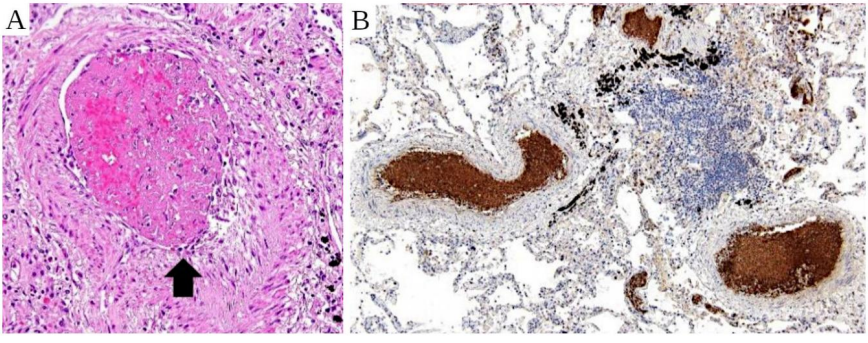

Figura 4.5 Coaguli di sangue nel tessuto polmonare. **A:** un coagulo di sangue ostruisce una piccola arteria nel polmone. La parete del vaso mostra segni di vasculite. **B:** Diversi vasi polmonari ostruiti da trombi. Il pigmento marrone è stato generato dall'immunoistochimica, che ha rilevato il fattore piastrinico 4, indicando che i coaguli sono ricchi di piastrine (trombociti). La nuvola blu a destra del centro è un grande infiltrato di linfociti. Figura adattata da Roncati et al. [108].

Occlusioni arteriose e venose sono state riportate anche in molte altre sedi anatomiche; per esempio, Ahn et al. [118] hanno riportato un caso di trombosi della vena cava inferiore con embolia polmonare in un giovane paziente che aveva ricevuto il vaccino Moderna mRNA. Una donna anziana ma comunque sana che ha sviluppato manifestazioni simili dopo aver ricevuto il vaccino Pfizer è stata descritta da Scendoni et al. [119]. Un caso drammatico, alla fine fatale, di occlusioni arteriose multiple all'interno del tratto gastrointestinale è stato riportato da Lee et al. [120]. Molteplici casi di occlusione arteriosa e venosa con gravi conseguenze sono stati riscontrati anche dal Prof. Burkhardt nella sua serie di autopsie.

4.3.5 Variabilità della vasculite. In precedenza, abbiamo visto esempi di infiammazione che interessano lo strato interno dei vasi sanguigni, che è particolarmente probabile che causi coaguli, così come lo strato medio muscolare (la media) delle arterie principali, che può portare alla dissezione e alla r In altri casi, l'infiammazione può concentrarsi principalmente sullo strato più esterno di un vaso sanguigno (l' *avventizia).* Tutti e tre gli strati vascolari possono essere colpiti in siti diversi in un paziente. Burkhardt ha riscontrato vasculite in uno o più strati vascolari in 24 pazienti deceduti su 29 in totale a cui erano stati iniettati esclusivamente vaccini a mRNA e in 37 su 43 pazienti geneticamente vaccinati in totale.

Anche il meccanismo patogenetico sottostante che induce la vasculite è alquanto variabile. L'attacco immunitario può essere effettuato prima

Machine Translated by Google

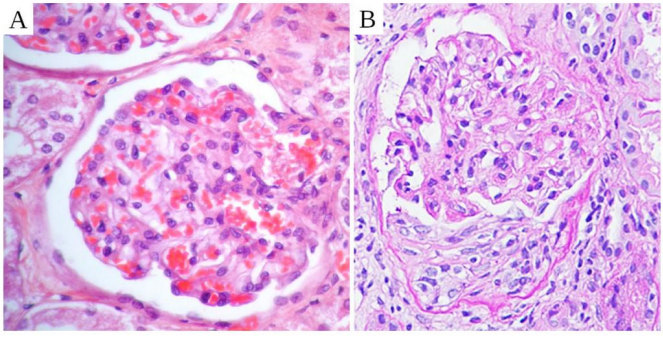

Figura 4.6 Nefropatia da IgA dopo vaccinazione con mRNA. **A:** un glomerulo normale [97]. Consiste in un'arteriola a spirale, le cui pareti fungono da membrana di ultrafiltrazione. Il filtrato viene catturato all'interno dello spazio vuoto circostante, che è racchiuso dalla *capsula di Bowman.* **B:** un glomerulo nella nefropatia da IgA dopo vaccinazione con mRNA [122]. Il terzo inferiore della capsula di Bowman è pieno di cellule proliferanti a causa dell'infiammazione.

principalmente dai linfociti, oppure possono prevalere gli anticorpi e il complemento. In quest'ultimo caso si può osservare anche una marcata infiltrazione con granulociti neutrofili o eosinofili e con macrofagi (istiociti).
Gli infiltrati misti che includono tutti questi tipi di cellule infiammatorie non lo sono raro.

Un'altra possibile variazione è la vasculite IgA. Questa è una forma peculiare di malattia autoimmune, in cui l'immunoglobulina A, una delle principali varianti anticorpali (vedi Sezione 2.7), funziona come autoantigene. In individui geneticamente predisposti alla malattia, la formazione degli autoanticorpi diretti contro le IgA può essere innescata da infezioni microbiche o da vaccinazioni [121]. Gli immunocomplessi circolanti costituiti da IgA e autoanticorpi contro di esso possono essere depositati nei reni, e più in particolare all'interno dei *glomeruli renali,* che effettuano la filtrazione del flusso laterale del plasma sanguigno come prima fase della produzione di urina. Il risultato sarà *la nefropatia da IgA.* Una proliferazione cellulare anomala sarà osservata all'interno dello spazio normalmente pieno di liquido che circonda ciascun glomerulo (vedere Figura 4.6). Il conseguente danno funzionale all'apparato di filtrazione può causare la comparsa di cellule del sangue o proteine plasmatiche nelle urine.

Un'altra manifestazione di vasculite da IgA, che può verificarsi da sola o insieme alla nefropatia, sono le caratteristiche eruzioni cutanee, con il sangue che filtra dai piccoli vasi danneggiati nello strato di tessuto connettivo della pelle. Due di questi casi che si sono verificati dopo il vaccino dell'

Machine Translated by Google

cinazione sono stati riportati da Nakatani et al. [122] e da Sugita et al. [123].

4.3.6 Il ruolo della tossicità delle proteine spike nella vasculite e nella coagulazione. Finora abbiamo focalizzato la nostra discussione sulla patogenesi sulla risposta immunitaria alla proteina spike come antigene estraneo. Inoltre, tuttavia, la proteina spike è dotata di tossicità intrinseca. Gli è stata attribuita una notevole varietà di attività tossiche, tra cui ad esempio lesioni alla barriera emato-encefalica [124, 125] e inibizione della riparazione del DNA [126].2 Tuttavia, nel contesto del danno vascolare, la preoccupazione principale è il legame della proteina spike al recettore ACE2, che si verifica su molti tipi di cellule, comprese sia le cellule endoteliali che l Tale legame inibirà l'attività enzimatica dell'ACE2 stesso, che promuoverà la coagulazione del sangue e forse anche l'infiammazione [96].

Come discusso nella Sezione 3.2, il frammento S1 della proteina spike può essere rilevato circolante nel flusso sanguigno per alcuni giorni dopo la vaccinazione con mRNA; i livelli poi diminuiscono rapidamente quando compaiono gli anticorpi contro la proteina [63, 131]. Presumibilmente, quegli anticorpi inibiranno non solo il rilevamento della proteina spike circolante, ma anche la sua attività. Pertanto, un contributo causale della tossicità diretta della proteina spike è il più probabile negli eventi avversi che si verificano entro pochi giorni dalla vaccinazione, specialmente in quei pazienti che hanno ricevuto la loro prima iniezione di vaccino e che non avevano un'immunità naturale preesistente. Infarti e ictus sono particolarmente comuni in questo periodo. È più probabile che gli eventi avversi che si manifestano dopo che si è instaurata la risposta immunitaria alla proteina spike siano causati principalmente da questa risposta immunitaria.

4.4 Attacco immunitario a cellule e tessuti organo-specifici

Mentre la vasculite e la coagulazione possono causare danni a tutti gli organi, ci sono anche prove di danni più diretti alle cellule organo-specifiche.
In alcuni casi, questo è stato collegato all'espressione della proteina spike in tali cellule; esempi sono le cellule muscolari del cuore e del muscolo scheletrico, i linfociti nella milza e le cellule della glia nel cervello. Tuttavia, finora solo pochissimi case report pubblicati hanno tentato di rilevare la proteina spike all'interno di campioni di tessuto di pazienti danneggiati dai vaccini a mRNA.

2Sul sito web della rivista *Viruses* che lo aveva pubblicato, lo studio citato di Jiang e Mei [126] è contrassegnato come “ritirato”. Tuttavia, le ragioni scientifiche addotte per questa "smentita" non sono convincenti; è avvenuto molto probabilmente attraverso pressioni politiche dietro le quinte. Ci sono stati diversi casi simili di "ritiri" scientificamente privi di fondamento di articoli relativi a COVID [127-130].

Machine Translated by Google

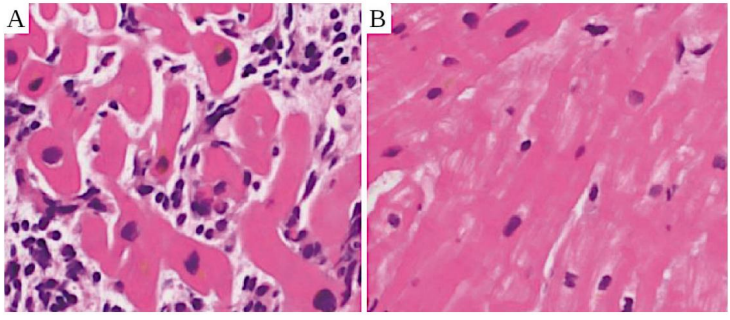

Figura 4.7 Biopsie del muscolo cardiaco da un caso di miocardite dopo vaccinazione con mRNA. **R:** nella fase acuta (8 giorni dopo la vaccinazione), si vedono linfociti e altre cellule infiammatorie tra le cellule del muscolo cardiaco. **B:** 58 giorni dopo la vaccinazione, l'infiammazione è regredita. Immagini adattate da Koiwaya et al. [132].

Di conseguenza, con la maggior parte degli organi non è attualmente noto fino a che punto le cellule organo-specifiche possano esprimere la proteina spike. Come per la vasculite, la vera autoimmunità innescata dall'infiammazione indotta dal vaccino è un meccanismo alternativo o contribuente al danno d'organo.

Di seguito, discuteremo alcuni studi patologici significativi ed istruttivi su organi il cui coinvolgimento è stato più volte osservato, senza tuttavia tendere alla completezza.

4.4.1 Miocardite. L'espressione della proteina spike nelle cellule del muscolo cardiaco dopo la vaccinazione COVID-19 è stata documentata nelle biopsie cardiache di pazienti con miocardite da Baumeier et al. [133]. Tra i casi segnalati sono stati rappresentati sia i vaccini a base di mRNA che quelli basati su adenovirus. Espressione più diffusa e apparentemente più forte di quanto riportato da Baumeier et al. è stato rilevato da Burkhardt e colleghi in campioni di tessuto di un caso fatale di miocardite non ancora pubblicato. Qui è stata esaminata anche l'espressione del nucleocapside, ma risultata negativa, confermando che l'espressione del picco era stata causata dalla vaccinazione.

Come per la vasculite, il quadro istopatologico della miocardite è piuttosto vario. Le cellule infiammatorie che invadono il tessuto muscolare comprendono tipicamente forme multiple, ma in alcuni casi predominano i linfociti (vedi Figura 4.7), mentre altri casi mostrano principalmente granulociti e istiociti (vedi Figura 4.8). Sono stati segnalati anche diversi casi con una forte presenza di granulociti eosinofili [134, 135].

I linfociti, ove presenti, sono prevalentemente cellule T; tra questi, i linfociti T citotossici erano predominanti in almeno un caso, come ap-

Machine Translated by Google

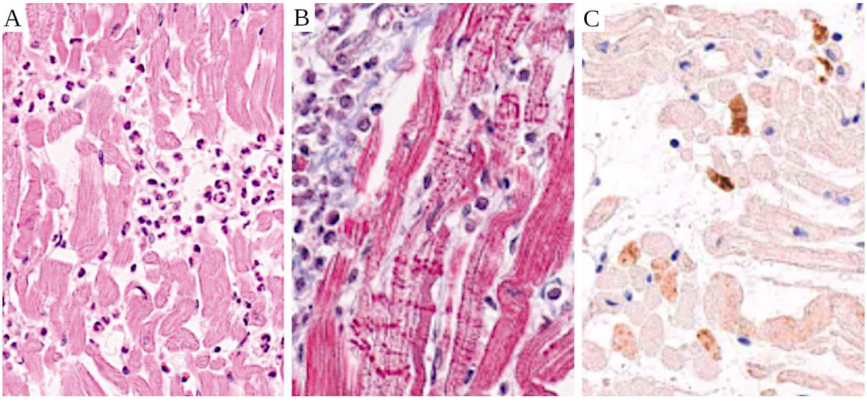

Figura 4.8 Un caso di miocardite rapidamente fatale dopo vaccinazione mRNA (istopatologia dopo autopsia). **A:** granulociti neutrofili e istiociti (macrofagi) che si infiltrano nel tessuto del muscolo cardiaco. **B:** le strisce rosse orizzontali indicano la morte cellulare delle cellule del muscolo cardiaco (necrosi della banda di contrazione). Colorazione tricromica di Masson . **C:** depositi di fattore del complemento C4 sulle cellule del muscolo cardiaco (immunoistochimica). Tutte le immagini adattate da Choi et al. [13

genitore dall'espressione dell'antigene di superficie delle cellule CD8 tipico di queste cellule [47]. Gli infiltrati infiammatori che mostrano prevalentemente granulociti e istiociti sono compatibili con una risposta immunitaria guidata principalmente da anticorpi e complemento, entrambi i quali forniscono segnali chemiotattici (cioè attraggono) a queste cellule infiamm Coerentemente con questa interpretazione, il caso riportato da Choi et al. [136] hanno mostrato non solo infiltrati infiammatori ricchi di granulociti e istiociti neutrofili, ma anche l'attivazione e la deposizione di proteine del complemento sulla superficie delle cellule muscolari cardiache danneggiate (Figura 4.8C).

La spiegazione più semplice per questa scoperta è che queste cellule avevano espresso la proteina spike; gli anticorpi che si legano alle molecole spike hanno quindi innescato l'attivazione del complemento. In questo contesto, è degno di nota il fatto che il poro formato dal complesso di attacco alla membrana del complemento ammetterà il calcio extracellulare nella cellula. L'eccesso di calcio intracellulare è una causa riconosciuta della necrosi della banda di contrazione, che era una caratteristica importante nell'istopatologia presentata da Choi et al. (vedi Figura 4.8B). Dobbiamo notare, tuttavia, che Choi et al. non hanno tentato di dimostrare questo meccanismo, né hanno commentato la questione di come si fosse verificata l'attivazio

Machine Translated by Google

Un modello simile di infiammazione è stato riportato da Gill et al. [137] in due casi fatali di miocardite dopo la vaccinazione con mRNA. Questi autori suggeriscono che le loro scoperte "assomigliano a lesioni da catecolamine" al cuore. Il termine "catecolamine" comprende epinefrina, norepinefrina e dopamina. Gli stati patologici con rilascio eccessivo di catecolamine, in particolare i tumori delle ghiandole surrenali che producono epinefrina e norepinefrina, possono effettivamente causare danni al cuore, ma la connessione suggerita da Gill et al. è tenue, considerando l'esito fatale in questi due giovani uomini precedentemente sani. Proponiamo che i risultati patologici riportati da Gill et al. sono più facilmente spiegati dall'attacco immunitario mediato da anticorpi contro le cellule del muscolo cardiaco che esprimono spike. Questa domanda merita di essere chiarita più a fondo in futuri studi istopatologici.

In un caso riportato di recente che presentava sia encefalite che miocardite, i cambiamenti infiammatori nel cuore erano per lo più centrati sui piccoli vasi sanguigni, che avevano anche dimostrato di esprimere la proteina spike [138]. Tuttavia, anche dove questi piccoli vasi non erano stati ostruiti, sono state osservate anche cellule muscolari danneggiate con bande di contrazione (cfr. Figura 4.8B) . Ciò dimostra che la vasculite e il danno infiammatorio diretto alle cellule organo-specifiche non si escludono a vicenda.

In conclusione, il quadro istopatologico della mia ocardite indotta da vaccino mostra notevoli variazioni. L'infiammazione linfocitica assomiglia di più alla miocardite causata da virus, che prima dell'arrivo dei vaccini basati sui geni erano la causa predominante di questa malattia. L'infiammazione con infiltrazione predominante di granulociti e altri tipi di cellule che sono attratte dall'attivazione del complemento è compatibile con una risposta immunitaria mediata da anticorpi all'espressione proteica di picco . Le prove collettive finora disponibili di danno cellulare e d'organo sembrano coerenti con i principali meccanismi effettori immunitari delineati già nella Sezione 2.2.1; tuttavia, sono necessarie indagini più approfondite per chiarire completamente i meccanismi immunologici alla base dei diversi modelli di infiammazione.

4.4.2 Infiammazione polmonare (polmonite). I polmoni sono colpiti in modo prominente non solo nei casi gravi di COVID-19 [11], ma anche da eventi avversi dopo la vaccinazione. Il primo non sorprende, poiché SARS-CoV-2 è un virus respiratorio. Con la vaccinazione, una delle ragioni del loro frequente coinvolgimento potrebbe essere che i polmoni costituiscono il primo letto capillare che le particelle di vaccino incontreranno dopo essere entrate n

Machine Translated by Google

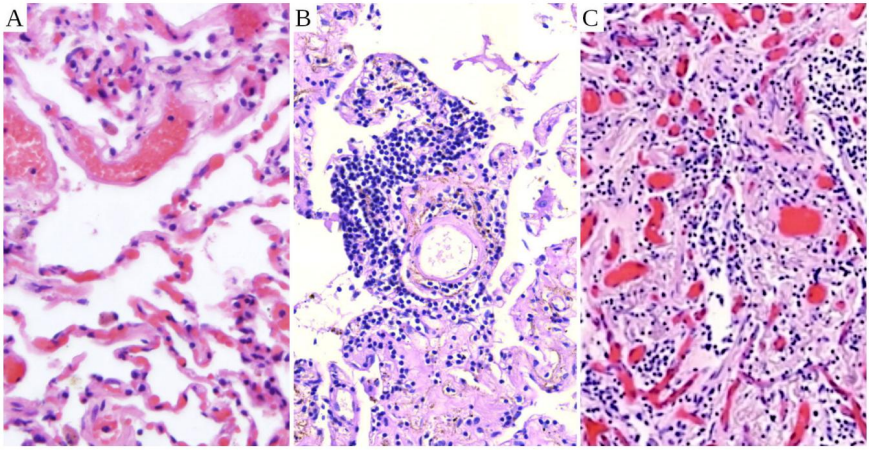

Figura 4.9 Tessuto polmonare normale (A) e alveolite polmonare **(B,** C) dopo vaccinazione con mRNA (Moderna). In A, vediamo spazi pieni d'aria (gli alveoli), delimitati da delicati setti alveolari con capillari pieni di sangue incorporati. Vediamo anche diversi vasi sanguigni un po' più grandi. In B, vediamo densi infiltrati di linfociti . I setti sono ispessiti dalla fibrosi (tessuto cicatriziale). La fibrosi è ancora più avanzata nel pannello C, dove gli spazi pieni d'aria sono quasi del tutto scomparsi. Pannello A da [97]; pannelli B e C per gentile concessione del Prof. Burkhardt.

flusso. Inoltre, i trombi che si formano all'interno delle grandi vene periferiche e poi si staccano saranno trasportati attraverso il flusso sanguigno ai polmoni, dove rimarranno bloccati; questo è ciò che chiamiamo embolia polmonare.

Burkhardt ha notato una qualche forma di coinvolgimento polmonare in 17 pazienti vaccinati con mRNA su 29 in totale. Mentre alcuni di questi casi erano effettivamente causati da embolia o manifestazioni locali di vasculite, in undici casi sono stati osservati infiltrazione di linfociti e infiammazione del tessuto polmonare stesso . La malattia polmonare infiammatoria che non è causata da agenti infettivi è indicata come *polmonite;* se l'infiammazione si concentra sugli alveoli, viene utilizzato anche il termine *alveolite .*

La Figura 4.5B mostrava già un esempio di tessuto polmonare infiltrato da linfociti. Uno dei casi di Burkhardt è illustrato nella Figura 4.9. Questa paziente era una donna di 80 anni, che aveva ricevuto la seconda delle due dosi del vaccino Moderna 40 giorni prima della sua morte.
Oltre all'infiammazione ai polmoni, questa donna soffriva anche di miocardite; entrambe erano molto probabilmente le principali cause della sua morte. Nella figura, vediamo un'abbondante infiltrazione dei polmoni con linfociti. Vediamo anche *la fibrosi,* cioè la formazione di tessuto cicatriziale

Machine Translated by Google

indotta dall'infiammazione, che ha ispessito i setti tra gli alveoli a tal punto che rimane poco spazio pieno d'aria tra di loro.

So e coll . [139]. È importante sottolineare che il loro paziente è sopravvissuto e si è ripreso dopo il trattamento con corticosteroidi. Shimizu et al. [140] hanno descritto tre casi clinicamente simili, ma non hanno eseguito biopsie; il loro rapporto presenta solo immagini radiologiche.

Una forma peculiare di coinvolgimento polmonare che è stata segnalata più volte dopo la vaccinazione con mRNA [141-143] è nota come *polmonite da richiamo da radiazioni .* Questa è una condizione rara che può colpire i pazienti che hanno precedentemente ricevuto un trattamento con radiazioni dei polmoni. L'irradiazione stessa, ad alte dosi, è sufficiente per scatenare la polmonite, ma questa tipicamente guarirà, spesso con un certo grado di fibrosi. Quando tali pazienti ricevono successivamente determinati farmaci, l'infiammazione può divampare nuovamente nell'area precedentemente irradiata.

I farmaci finora noti per evocare questa condizione sono per lo più farmaci antitumorali citotossici. Una nuova variazione sul tema è la comparsa dopo l'uso di alcuni anticorpi monoclonali che vengono utilizzati terapeuticamente per migliorare le risposte immunitarie alle cellule tumorali [144].

Mentre il meccanismo con cui i vaccini mRNA COVID-19 provocano questa sorprendente reazione resta da chiarire, l'effetto suggerisce interazioni di questi vaccini con il sistema immunitario la cui natura non è ancora stata compresa.

4.4.3 Infiammazione cerebrale (encefalite). Il tessuto cerebrale comprende due principali tipi di cellule, i *neuroni* (cellule nervose) e le *cellule della glia.* Le cellule nervose sono naturalmente fondamentali per le funzioni cerebrali, ma le cellule gliali - un gruppo eterogeneo - svolgono molte indispensabili funzioni di supporto Uno di questi è la formazione della *barriera emato-encefalica* (BBB), che effettuano congiuntamente con l'endotelio vascolare. Il BBB protegge il cervello da molti veleni trasportati dal flusso sanguigno. Tuttavia, probabilmente non è altrettanto importante in relazione alle nanoparticelle del vaccino mRNA; questo è discusso in maggior dettaglio nella Sezione 5.1.3.

Le forme di danno al cervello osservate dopo la vaccinazione contro il COVID-19 assomigliano a quelle osservate anche con altri organi: infiammazione e occlusione vascolare , attacco immunitario diretto e malattia autoimmune. Ci concentreremo qui sugli ultimi due meccanismi patogenetici.

Machine Translated by Google

4.4.3.1 Encefalite dovuta a una reazione immunitaria contro la proteina spike. Se le particelle di vaccino riescono a lasciare i vasi sanguigni e ad essere assorbite dalle cellule nel tessuto cerebrale circostante, allora dobbiamo aspettarci che il sistema immunitario attacchi e distrugga quelle cellule. Come si potrebbe dimostrare che ciò si è verificato in un dato caso di encefalite? I seguenti criteri renderebbero tale diagnosi almeno altamente probabi

1. manifestazione clinica entro pochi giorni o poche settimane dal vaccino iniezione;
2. rilevamento di linfociti e altre cellule infiammatorie all'interno del cervello tessuto;
3. rilevamento della proteina spike all'interno dei focolai di infiammazione.

Va notato che i criteri 2 e 3 possono essere soddisfatti solo da esami istopatologici. Con il cervello, questi vengono di solito eseguiti solo dopo l'autopsia, poiché le biopsie su questo organo sono ovviamente particolarmente precarie.

Sebbene questo meccanismo possa benissimo essere di grande importanza, le prove a sostegno finora sono scarse, perché i patologi non l'hanno cercato. Tuttavia, è stato recentemente pubblicato un primo case report che soddisfa tutti i criteri di cui sopra [138]. Alcuni dei risultati sono riprodotti qui nella Figura 4.10. Questo studio molto meticoloso ha anche escluso che l'espressione rilevata della proteina spike fosse causata dall'infezione con il virus stesso piuttosto che dalla vaccinazione, utilizzando il controllo negativo del nucleocapside discusso nella Sezione 4.3.1.

Il paziente in questione aveva inizialmente ricevuto una singola iniezione del vaccino a base di adenovirus di AstraZeneca, seguita da due iniezioni del vaccino a mRNA di Pfizer. L'ultima iniezione era stata fatta sette mesi dopo la prima e tre settimane prima dell'ora del decesso. Segnato l'espressione della proteina spike, probabilmente causata principalmente dalla dose più recente di vaccino a mRNA, è stata rilevata nei capillari cerebrali e anche in alcune delle cellule gliali circostanti. Va notato che, anche se i neuroni hanno subito la morte cellulare in numero, non è stato dimostrato che esprimessero direttamente il picco. Sembrano esserci tre possibili spiegazioni:

1. i neuroni esprimevano la proteina spike e quindi venivano attaccati direttamente dal sistema immunitario, ma la loro morte interferiva con la rilevazione dello spike;

Machine Translated by Google

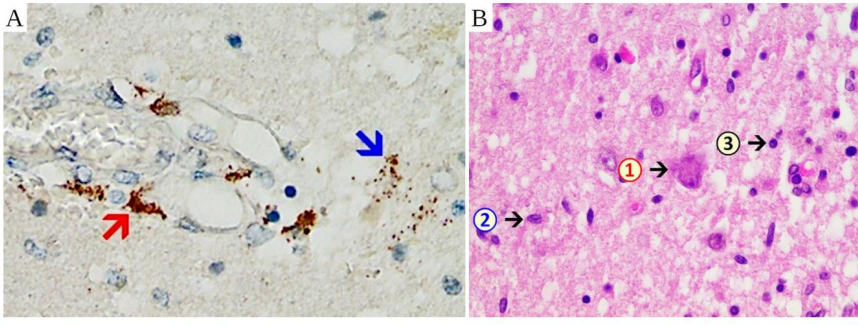

Figura 4.10 Istopatologia dell'encefalite. **A:** Rilevazione della proteina spike SARS-CoV-2 mediante immunoistochimica, all'interno della parete di un piccolo vaso sanguigno (freccia rossa) e all'interno di diverse cellule glia del tessuto cerebrale circostante (freccia blu). **B:** un focolaio encefalitico (colorazione HE). 1: una cellula nervosa necrotica; il nucleo cellulare è scomparso. 2: una cellula della microglia; questo tipo di cellula è più diffuso del solito. 3: un linfocita. Immagini adattate da un case report di Mörz [138].

2. i neuroni esprimevano la proteina spike, ma l'espressione dell'antigene sulla superficie era principalmente sotto forma di peptidi processati associati a MHC1; O
3. i neuroni non esprimevano la proteina spike e non venivano attaccati direttamente, ma piuttosto venivano uccisi come spettatori nella mischia generale dell'infiammazione.

La seconda alternativa può sembrare artificiosa, ma è stata confermata in linea di principio da uno studio sul tessuto epatico (cfr. sezione 4.4.6). Sembrerebbe utile determinare la sua validità con il tessuto cerebrale attraverso ulteriori studi.

4.4.3.2 Encefalite autoimmune. In questo meccanismo patogenetico, la connessione tra encefalite e vaccinazione è meno immediata: il vaccino innesca prima un'infiammazione, che potrebbe anche non dover colpire direttamente il cervello; e nel contesto di questa infiammazione viene innescata una risposta immunitaria non solo contro la proteina spike, ma anche contro una o più proteine del corpo o altre biomolecole (autoantigeni; vedere Sezione 3.4). Il sistema immunitario può quindi attaccare questi stessi autoantigeni all'interno di organi bersaglio inizialmente non interessati, che possono includere il cervello, e innescare l'infiammazione anche qui .

I sintomi clinici, e anche i risultati dell'autopsia ottenuti con metodi di routine, saranno probabilmente molto simili a quelli di un immune diretto

Machine Translated by Google

reazione al picco. Pertanto, come si potrebbe decidere se l' encefalite è scatenata dalla proteina spike o piuttosto da un autoantigene?
In una vera encefalite autoimmune, ci si dovrebbe aspettare i seguenti risultati:

1. gli autoanticorpi contro gli autoantigeni in questione dovrebbero essere rilevabili nei campioni di sangue;
2. la proteina spike *non dovrebbe essere* rilevabile nell'infiammazione lesioni;
3. la connessione temporale con la vaccinazione potrebbe essere meno stretta, perché gli autoantigeni sono prodotti perpetuamente nel corpo.

Jarius et al. [145] hanno riportato un caso di encefalite autoanticorpo-positiva in un paziente che aveva inizialmente ricevuto due dosi di vaccino a base di adenovirus di AstraZeneca, seguite da una dose di vaccino a mRNA di Pfizer . In questo paziente, l'autoantigene era una proteina espressa nel *cervello, la glicoproteina degli oligodendrociti mielinici* (MOG). Questi autori hanno anche fornito una panoramica di venti casi precedentemente segnalati che hanno coinvolto lo stesso autoantigene. In tre di questi casi era stato utilizzato un vaccino mRNA, mentre i restanti diciassette casi erano associati al vaccino AstraZeneca . Poiché nessuno di questi casi è stato fatale, non è stata ottenuta alcuna prova istopatologica positiva o negativa dell'espressione della proteina spike nelle lesioni cerebrali infiammatorie.

Asioli et al. [146] hanno riportato quattro casi di encefalite in cui sono stati rilevati autoanticorpi contro la proteina LGI1. Tre di questi casi, tutti dalla stessa città italiana (Bologna), si sono verificati dopo l'iniezione di vaccini a mRNA. Un caso particolarmente eclatante che ha coinvolto l'infiammazione cerebrale è stato riportato da Poli et al. [147]. Questo paziente ha sviluppato contemporaneamente tre diverse malattie autoimmuni: encefalite demielinizzante, miastenia grave e tiroidite. Tuttavia, in questo caso non sono stati rilevati autoanticorpi specifici che potrebbero spiegare l'encefalite .

4.4.3.3 Encefalite autoimmune negativa agli anticorpi. Questa diagnosi è stata fatta in diversi casi clinici di encefalite dopo l'iniezione di vaccini a mRNA [148-150]. È certamente ragionevole presumere che alcuni di questi casi possano essere stati causati da autoantigeni non identificati. D'altra parte, senza istopatologia, sarà spesso impossibile decidere se un dato caso sia stato causato da una reazione immunitaria contro un autoantigene sconosciuto o contro la proteina spike codificata dal vaccino.

Machine Translated by Google

Nel complesso, mentre sia la risposta immunitaria diretta alla proteina spike che la vera autoimmunità sono state comprovate come cause di encefalite post-vaccinale, i loro rispettivi contributi all'incidenza complessiva della malattia non possono essere distinti dalle limitate prove disponibili.

4.4.4 Infiammazione del fegato (epatite). Rispetto alla maggior parte degli altri organi interni, il fegato è abbastanza frequentemente colpito da infiammazioni, che possono essere dovute a cause infettive o non infettive. Una breve panoramica delle varie forme fornirà uno sfondo utile per giudicare l' evidenza di epatite indotta dai vaccini a mRNA.

4.4.4.1 Epatite virale. Esistono diversi virus dell'epatite, trasmessi per via orale (più comunemente virus dell'epatite A) o attraverso sangue o aghi contaminati (virus dell'epatite B e C).
L'epatite A è tipicamente acuta e autolimitante. Anche l'epatite B e C possono essere transitorie, ma in alcuni pazienti hanno un decorso cronico, che può progredire fino alla cirrosi epatica e all'insufficienza d'organo.

4.4.4.2 Epatite tossica. Il fegato ha un ruolo centrale nella degradazione metabolica di droghe e veleni. Gli intermedi che si formano lungo questi percorsi di degradazione possono essere chimicamente piuttosto reattivi e dare origine a epatite tossica. Il caso più comune nella pratica è l'epatite tossica indotta dall'alcool, la cui degradazione dà origine all'acetaldeide come intermedio reattivo. Nelle sue fasi iniziali, l'epatite tossica è solitamente reversibile con la sospensione dell'agente chimico responsabile .

4.4.4.3 Epatite autoimmune. Questa forma di epatite è causata da una reazione immunitaria agli autoantigeni che si verificano nel tessuto epatico. Di solito sono coinvolti più autoantigeni e gli anticorpi contro questi autoantigeni si trovano nel sangue. La maggior parte degli autoantigeni in questione si trova non solo nel fegato ma anche in altri tessuti. Tuttavia, la malattia in genere colpisce solo il fegato, il che deve essere dovuto ad alcuni fattori aggiuntivi, di natura genetica o estrinseca.

Un segno distintivo della vera epatite autoimmune è il suo decorso clinico prolungato: poiché l'infiammazione non è guidata da un virus che può essere eliminato, né da un farmaco che può essere sospeso, la malattia tende a persistere e a ricadere.

4.4.4.4 Autoimmunità nelle epatiti virali e tossiche. Mentre in teoria le suddette forme di epatite possono essere ordinatamente classificate in base alla causa, in pratica vi è una notevole sovrapposizione. Questo è ben illustr

Machine Translated by Google

da diversi studi apparsi poco dopo la scoperta del virus dell'epatite C (HCV): una percentuale considerevole di pazienti a cui era stata precedentemente diagnosticata un'epatite autoimmune è stata ora trovata ospitante l'HCV, che in molti casi è stato ritenuto responsabile della malattia [151 –153].

Abbiamo già discusso in precedenza di come i patogeni infettivi possano promuovere la malattia autoimmune sia attraverso il danno tissutale che attraverso antigeni cross-reattivi (Sezione 3.4.2). Il danno tissutale è destinato a verificarsi nell'epatite virale. Come notato sopra, l'epatite tossica è causata da intermedi reattivi di degradazione del farmaco, che infliggeranno anche danni alle cellule e ai tessuti. Inoltre, tali intermedi possono attaccarsi agli antigeni self, che vengono quindi alterati e fatti apparire come non self al sistema immunitario. Ciò può quindi portare a una risposta immunitaria che è diretta contro l'antigene chimicamente alterato, ma che può anche estendersi al suo precursore dell'antigene self non modificato. Così, in molti casi di epatite virale e tossica, sono presenti anche autoanticorpi di qualche tipo; ma questi sono considerati una *conseguenza* piuttosto che la causa dell'infiammazione osservata.

Ne consegue che il solo rilevamento degli autoanticorpi non può distinguere in modo affidabile la vera epatite autoimmune da forme virali o indotte da farmaci della malattia. Inoltre, l'attacco immunitario alle cellule epatiche produrrà effetti istopatologici simili indipendentemente dal fatto che sia attivato da antigeni self, self modificati o genuini non self.

4.4.5 Quali effetti sul fegato dobbiamo aspettarci dai vaccini a mRNA ?

Nel capitolo 5 discuteremo di come i vaccini a mRNA, dopo l'iniezione intramuscolare, possono distribuirsi all'interno del corpo. Per ora, notiamo semplicemente che, tra tutti gli organi, il fegato accumula la maggior parte delle particelle di vaccino per unità di peso di tessuto, a parte solo il sito di iniezione stesso. A queste elevate concentrazioni tissutali, è probabile che i lipidi cationici sintetici contenuti nelle nanoparticelle del vaccino causino danni alle cellule e ai tessuti. Il danno alle cellule epatiche è stato effettivamente osservato negli studi sugli animali sia da Pfizer [60, p. 55] e Moderna [154, p. 49]; e secondo il rapporto dell'Agenzia europea per i medicinali [60], gli stessi esperti di Pfizer l'hanno attribuito esplicitamente al lipide cationico proprietario dell'azienda e precedentemente non testato.

Abbiamo visto in precedenza che l'attivazione di una risposta immunitaria efficace richiede sia un segnale di "pericolo" non specifico sia un antigene specifico (vedi Sezione 2.2.2.1). Gli effetti citotossici dei lipidi cationici possono fornire

Machine Translated by Google

il segnale non specifico [85]. La traduzione dell'mRNA nella proteina spike fornirebbe, ovviamente, un efficace antigene bersaglio. Con questi due stimoli, la scena è pronta per una vigorosa risposta immunitaria che attaccherà le cellule del fegato. L'infiammazione conseguente amplificherà il danno tissutale e promuoverà risposte immunitarie secondarie agli antigeni self, cioè l'autoimmunità. Pertanto, potremmo aspettarci autoanticorpi in almeno alcuni dei casi clinici.

Ciò lascia la questione della durata della malattia. Mentre le assicurazioni dei produttori e delle autorità di regolamentazione circa l'espressione dell'mRNA del vaccino che dura solo per giorni erano eccessivamente ottimistiche (vedi Sezione 3.2), l'espressione dovrebbe essere transitoria. Così, proprio come un caso di epatite tossica, che diminuirà con la sospensione del farmaco che l'ha causata, l'infiammazione indotta dal vaccino dovrebbe diminuire con la diminuzione dell'espressione dell'mRNA. Inoltre , possiamo aspettarci che l'infiammazione risponda al trattamento immunosoppressivo con corticosteroidi, come nel caso dell'epatite tossica, e anche con alcuni casi segnalati di encefalite e polmonite indotte da vaccino (vedi sopra).

4.4.6 Evidenza dell'mRNA del vaccino e della sua espressione nell'epatite post-vaccinale . Il numero di case report pubblicati sull'epatite dopo la vaccinazione è piuttosto elevato, ma la maggior parte di questi studi non fornisce dettagli molecolari da cui si possa dedurre il meccanismo patogenetico. A questo proposito spiccano due case report. Il primo, pubblicato da Martin-Navarro et al. [155], descrive la rilevazione dell'mRNA del vaccino in una biopsia epatica mediante ibridazione in situ. L'mRNA si trova in abbondanza in tutto il campione di tessuto che è stato esaminato. Lo studio non ha tentato di misurare la traduzione dell'RNA rilevato nella proteina spike.

Il secondo studio [156] continua da dove si era interrotto il primo: dimostra l'espressione della proteina spike in queste cellule epatiche, ma indirettamente e con un'interessante svolta: mostra la presenza nel tessuto epatico non dello spike stesso, ma piuttosto di linfociti T citotossici (CTL) specifici per questa proteina; o più precisamente, specifico per un certo piccolo peptide che deriverà dalla frammentazione intracellulare della proteina spike (vedi Sezione 2.2.2.2). Gli autori hanno anche provato a rilevare la presenza di proteina spike intatta mediante immunoistochimica, ma il risultato è stato negativo. Un risultato simile, non pubblicato formalmente, è stato anche condiviso in precedenza in una presentazione del Prof. Burkhardt, che aveva osservato un segnale nel migliore dei casi debolmente positivo dell'espressione del picco

Machine Translated by Google

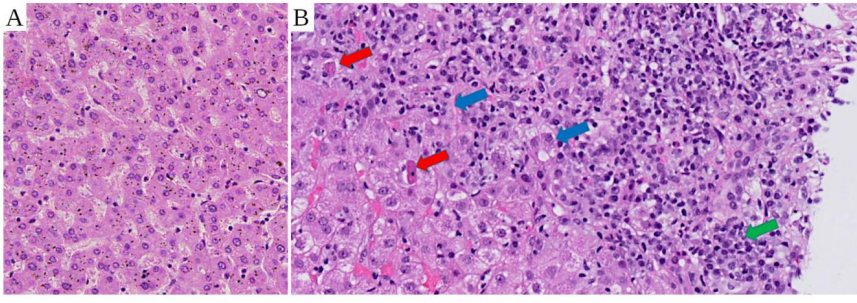

Figura 4.11 Epatite autoimmune-simile dopo vaccinazione con mRNA. **A:** sezione di tessuto epatico normale, per riferimento (adattato da [97]). **B:** epatite indotta da vaccino. Linfociti e plasmacellule abbondano in alto ea destra.
Frecce rosse: cellule del fegato in fase di morte cellulare (apoptosi). Freccia verde: plasmacellula (esempio). Frecce blu: rosette di cellule epatiche (un marcatore morfologico di infiammazione). Immagine adattata da Vuille-Lessard et al. [157].

all'interno delle cellule del fegato. Presi insieme, questi risultati suggeriscono che le cellule del fegato non esprimono la proteina spike intatta ad alti livelli, ma che i frammenti della quantità espressa che viene espressa sono sufficienti per attrarre e attivare specifici CTL. Il meccanismo chiave del danno immunologico cellulare e tissutale indotto dal vaccino da parte dei vaccini a mRNA presentato da questo libro è quindi supportato da questa evidenza.

4.4.7 Rapporti di casi clinici sull'epatite indotta da vaccino a mRNA. Il numero di segnalazioni di casi di epatite dopo la vaccinazione contro il COVID-19 è molto elevato; per revisioni di tali casi, vedere [158-161]. Molti di questi rapporti mostrano reperti istopatologici, che nel complesso sono abbastanza regolari e simili. Le cellule infiammatorie infiltranti includono linfociti, plasmacellule e talvolta granulociti eosinofili. Gli infiltrati sono solitamente concentrati attorno ai rami della *vena porta,* che drena il sangue dall'intestino verso il fegato. Un esempio rappresentativo è mostrato nella Figura 4.11.

La maggior parte dei rapporti attribuisce i propri risultati a "epatite autoimmune", ma in molti di questi casi vi è poca o nessuna evidenza di autoanticorpi, senza i quali questa diagnosi non è praticabile. Ad esempio, Izagirre et al. [160] riportano cinque casi da un singolo ospedale, ma solo in uno di essi hanno trovato autoanticorpi. Fimano et al. [162] riportano un singolo caso con livelli molto elevati di anticorpi contro SARS CoV-2, ma senza autoanticorpi diversi da quelli contro la tireoglobulina, una proteina presente solo nella tiroide ma non nel fegato. Mentre il loro tentativo

Machine Translated by Google

la diagnosi è di epatite autoimmune, probabilmente indotta da farmaci, la causa più probabile non è l'autoimmunità ma piuttosto l'attacco immunitario contro la proteina spike espressa dalle cellule del fegato. Riteniamo che, in assenza di prove contrarie, questa spiegazione si applichi anche alla maggior parte degli altri casi di epatite autoanticorpi-negativa, e probabilmente anche a molti casi che mostrano solo uno spettro ristretto di autoanticorpi.

Efe et al. [163] hanno fornito una panoramica di 87 casi di epatite dopo la vaccinazione COVID-19 da più centri clinici. Di questi, 34 non presentavano autoanticorpi. Il decorso clinico in questi casi è stato in qualche modo più lieve rispetto a quelli con evidenza di autoimmunità, ma per il resto lo spettro dei risultati clinici e patologici era simile.
Gli autori trovano una buona risposta al trattamento con corticosteroidi e buoni risultati a lungo termine; questo è anche il tenore generale delle altre relazioni. Vale la pena menzionare che la maggior parte dei casi riportati da Efe et al. sono stati causati da vaccini a mRNA, ma il 23% era dovuto al vaccino a base di adenovirus prodotto da AstraZeneca.

Anche se la discussione sul meccanismo patogenetico rimane in generale vaga, la maggior parte dei rapporti riconosce una connessione con la vaccinazione, anche in quei casi che presentano autoanticorpi. In alcuni casi, la causalità dei vaccini è supportata da ricorrenti attacchi di epatite dopo ripetute iniezioni; si veda ad esempio [156, 164, 165]. In sintesi, quindi, le prove dai casi clinici disponibili sulla malattia epatica indotta da vaccino si allineano strettamente con le aspettative che sono state enunciate sopra e che derivano da nient'altro che dal meccanismo d'azione accettato dei vaccini a mRNA, insieme al loro noto forte accumulo nelle cellule del fegato.

4.4.8 Malattie renali. La Figura 4.6 illustra un caso di nefropatia da IgA, che è una forma di *glomerulonefrite,* cioè un'infiammazione che si concentra sui glomeruli renali ed è causata da autoimmunità. La seconda principale forma di infiammazione renale è la nefrite interstiziale, di cui Tan et al. [166] presentano un caso verificatosi dopo il vaccino contro l'adenovirus AstraZeneca e Mira et al. [167] un altro osservato in relazione al vaccino Pfizer.

Fenoglio et al. [168] hanno riportato diciassette casi di casi di glomerulonefrite, nefrite interstiziale e altre forme di nefropatia comprovati dalla biopsia dopo la vaccinazione COVID-19. Tredici di questi si sono verificati in pazienti che avevano ricevuto un vaccino a mRNA. Lo studio fornisce anche riferimenti a molti altri casi clinici di malattie renali. Una serie di

Machine Translated by Google

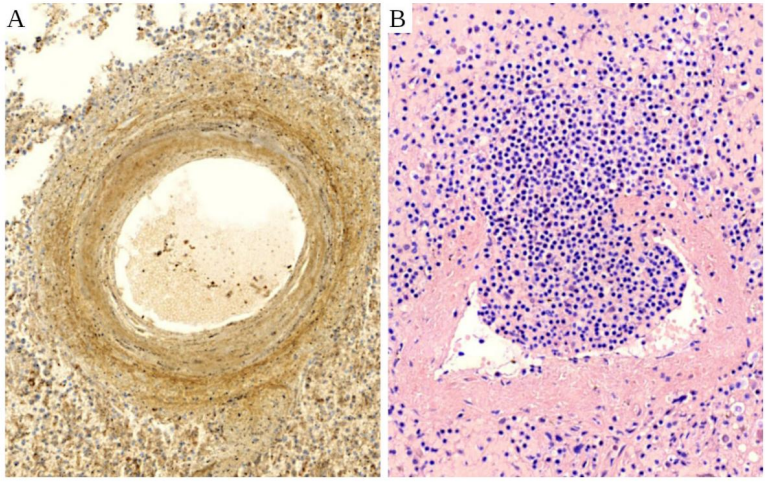

Figura 4.12 Vasculite della milza indotta da vaccino. Sezioni trasversali di un'arteria della milza. **A:** immunoistochimica per la proteina spike. Si osserva una forte espressione , con qualche variazione tra gli strati concentrici della parete del vaso, che formano così un motivo a "buccia di cipolla". Una forte espressione si osserva anche nel tessuto linfatico circostante. **B:** HE macchia. Si vede un grosso infiltrato linfocitario che attraversa la parete di un'arteria e ne ostruisce il lume.

sei casi da un altro centro clinico sono stati segnalati da Schaubschlager et al. [169]. Una serie di casi così ampia da singoli ospedali suggerisce che la malattia renale dopo la vaccinazione non è rara.

4.4.9 Coinvolgimento della milza. Al momento della stesura di questo documento, PubMed trova solo un singolo caso clinico di infarto splenico dopo la vaccinazione [170], nonché diversi rapporti di anemia emolitica grave o topenia trombotica che hanno reso necessaria la rimozione della milza, ma nessun rapporto sulla malattia infiammatoria della milza si. Tuttavia, il Prof. Burkhardt ha trovato diversi casi con manifestazioni simili e molto evidenti di vasculite nella milza, uno dei quali è illustrato nella Figura 4.12 Sorge quindi la domanda su quante autopsie di decessi correlati al vaccino la milza sia stata esaminata in modo sufficientemente dettagliato.

4.4.10 Manifestazioni cutanee. Varie afflizioni della pelle sono state segnalate dopo l'iniezione di vaccini mRNA COVID-19. Una revisione completa delle osservazioni cliniche, ma senza dati istopatologici, è stata fornita da Kroumpouzos et al. [171]. Studi che includono istopatologia hanno rilevato diverse varianti di vasculite [122, 172], ma anche infiltrazione infiammatoria dello strato più superficiale della pelle, l' *epidermide,*

Machine Translated by Google

e del *derma,* che è lo strato di tessuto connettivo che sostiene la pelle [173-175].

Diversi rapporti hanno descritto casi di *pemfigoide* [171, 176], una reazione autoimmune diretta contro proteine cruciali che fissano l' epidermide al derma e la cui rottura provoca la formazione di vesciche . Il pemfigoide è spesso innescato da farmaci, presumibilmente attraverso la reazione dei metaboliti reattivi del farmaco con gli autoantigeni in questione, come discusso sopra in relazione all'epatite tossica (vedi Sezione 4.4.4.2).

Sebbene la maggior parte delle manifestazioni cutanee riportate siano transitorie e non gravi, meritano comunque attenzione diagnostica. Le biopsie possono essere ottenute dalla pelle con un rischio minimo e poco sforzo. Rilevamento in tali campioni di espressione della proteina spike mediante immunoistochimica e di vasculite mediante colorazione convenzionale, dovrebbe influenzare le considerazioni diagnostiche relative a qualsiasi altro organo che potrebbe essere influenzato negativamente dal vaccino. Ad esempio, la pelle è solitamente coinvolta nel lupus eritematoso sistemico (LES), che è stato osservato ripetutamente dopo l'iniezione di vaccini a mRNA e anche di vaccini vettoriali adenovirus [177-179]. Il LES causa comunemente glomerulonefrite, ma può coinvolgere anche organi diversi dai reni.

4.4.11 Altri organi. I rapporti istopatologici su organi diversi da quelli discussi sopra sono relativamente rari. Ciò non significa che questi organi non possano essere frequentemente colpiti; per esempio, Chee et al. [180] hanno riportato dodici casi di malattia di Graves, un'afflizione autoimmune della tiroide, da un'unica clinica a Singapore; tutti questi si sono verificati in pazienti che avevano ricevuto un vaccino a mRNA. Allo stesso modo, Caron [87] ha passato in rassegna un numero considerevole di case report sulle malattie della tiroid

Machine Translated by Google

5. Farmacocinetica e tossicità lipidica dei vaccini mRNA

Nei capitoli precedenti ci siamo concentrati sui meccanismi immunologici mediante i quali i vaccini a mRNA inducono la malattia. Questi meccanismi sono essenzialmente gli stessi in diversi organi; e poiché i vasi sanguigni sono colpiti in modo prominente, è chiaro che la malattia può colpire qualsiasi organo. Tuttavia, per una migliore comprensione della tossicità del vaccino, è importante considerare dove nel corpo le particelle del vaccino si accumuleranno ai livelli più alti e per quanto tempo vi rimarranno. Domande di questo tipo sono oggetto di *farmacocinetica,* che considereremo in questo capitolo. Inoltre, esamineremo anche ulteriori meccanismi di tossicità del vaccino mRNA, che derivano da fattori diversi dall'espressione dell'mRNA.

Sia la farmacocinetica dei vaccini a mRNA che la loro tossicità chimica sono intimamente correlate alle proprietà delle nanoparticelle lipidiche . Pertanto, è qui che inizieremo la nostra esplorazione.

5.1 Struttura e funzione delle nanoparticelle lipidiche

La composizione di una nanoparticella lipidica del vaccino mRNA è illustrata nella Figura 5.1. Tale particella contiene quattro diversi componenti lipidici, due naturali (colesterolo e fosfatidilcolina) e due sintetici (vedi Figura 5.2). Il lipide meno abbondante è un lipide sintetico che è accoppiato a un polimero idrosolubile, il polietilenglicole (PEG), e che decora la superficie delle particelle. Gli altri tre lipidi si trovano all'interno della particella. Il colesterolo e la fosfatidilcolina servono a stabilizzare la particella. Il secondo lipide sintetico è *ionizzabile,* il che significa che può presentarsi in due stati di carica elettrica. A pH quasi neutro, che prevale nello spazio extracellulare e nel citosol, sarà per lo più scarico. D'altra parte, all'interno di un ambiente acido, queste molecole lipidiche legheranno gli ioni idrogeno (H^+) E positivamente. La loro reciproca repulsione elettrostatica

Machine Translated by Google

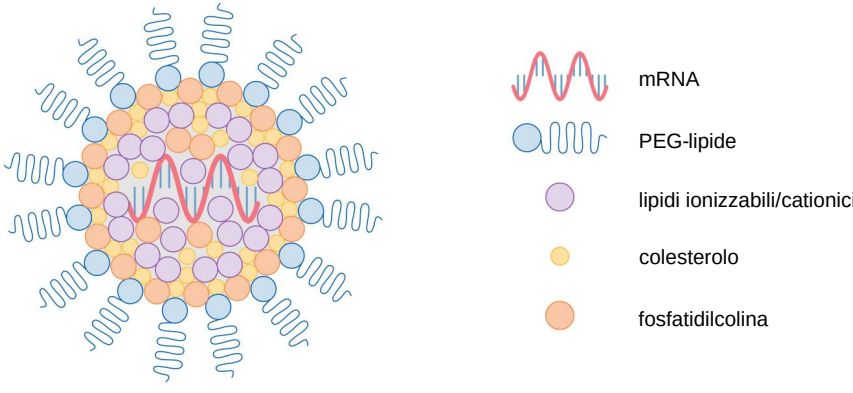

Figura 5.1 Struttura di una nanoparticella lipidica di mRNA. La superficie della particella è ricoperta da un lipide sintetico legato al polimero idrofilo (solubile in acqua) polietilenglicole (PEG). L'mRNA caricato negativamente interagisce principalmente con il secondo lipide sintetico, che quando viene protonato (cioè un h^+ legato allo ione) porta una carica positiva. Il colesterolo e la fosfatidilcolina lo sono lipidi presenti in natura che vengono aggiunti per la stabilità.

causerà la disintegrazione della nanoparticella lipidica e il rilascio dell'mRNA nella cellula (vedi più avanti).1

5.1.1 La corona biomolecolare. Una caratteristica importante delle nanoparticelle lipidiche del vaccino è l'acquisizione di una "corona biomolecolare", che consiste in alcune delle proteine del corpo stesso [181]. Il processo è facilitato dalle molecole lipidiche sintetiche accoppiate con PEG, che inizialmente ricoprono la superficie delle particelle. Questa specie lipidica è più solubile in acqua delle altre e può staccarsi dalle particelle, che esporranno chiazze di lipidi più *idrofobi* , cioè più "grassi" o idrorepellenti . Un tale cerotto idrofobo attirerà quindi molecole proteiche che hanno anch'esse alcune caratteristiche superficiali idrofobiche (Figura 5.3).

Una misura naturale per questa situazione sono le *apolipoproteine.* Queste molecole proteiche si trovano normalmente sulla superficie delle particelle di trasporto dei lipidi del corpo, le *lipoproteine* (Figura 5.4A). Tuttavia, sulla superficie dei liposomi artificiali e delle nanoparticelle lipidiche sono state trovate anche altre proteine plasmatiche come l'albumina, gli anticorpi e il fattore del complemento C3 [181].

1Quelle molecole di lipide ionizzabile che interagiscono direttamente con quelle caricate negativamente L'mRNA all'interno della particella lipidica è molto probabilmente caricato positivamente anche a pH neutro.

Machine Translated by Google

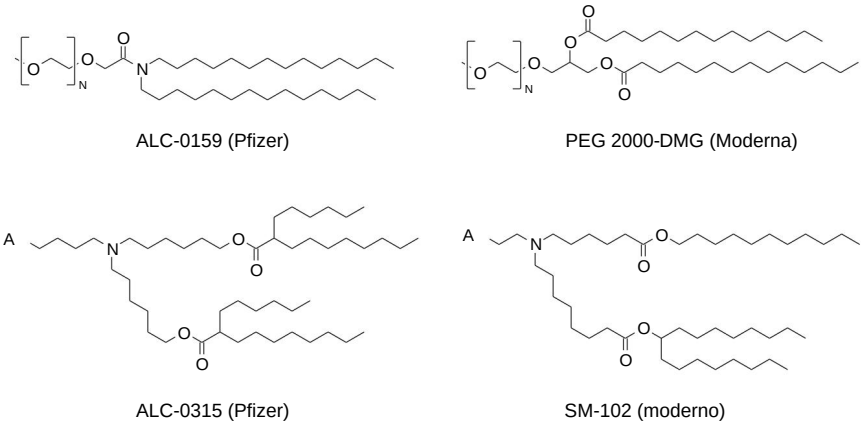

Figura 5.2 Strutture molecolari dei lipidi sintetici contenuti nei vaccini Pfizer e Moderna COVID-19. Ogni angolo non contrassegnato denota un atomo di carbonio saturo di idrogeno; il gran numero di tali atomi conferisce a queste molecole il loro carattere "grasso". In alto: i lipidi coniugati con PEG. Il PEG è costituito da frazioni polimeriche di glicole etilenico, che sono idrofile. Una di queste porzioni è mostrata tra parentesi; la lettera n denota la ripetizione di circa 45 di tali unità. In basso: i lipidi cationici. Gli atomi di azoto (N) possono legare uno ione idrogeno (H^+) e quindi acquisire una carica positiva.

L'adsorbimento delle apolipoproteine e delle proteine plasmatiche alle nanoparticelle lipidiche del vaccino non è una mera curiosità. La funzione fisiologica delle apolipoproteine è quella di fungere da "etichette di indirizzo" delle particelle lipoproteiche: esse dirigono il trasporto delle lipoproteine all'interno delle cellule e attraverso le barriere cellulari come l'endotelio dei vasi sanguigni. Di conseguenza, quando le nanoparticelle lipidiche del vaccino legano tali tag di indirizzo, saranno riconosciute e trasportate in modo molto simile alle lipoproteine naturali del corpo.

5.1.2 Endocitosi mediata da recettori e transcitosi delle lipopro teine. Lo scopo delle lipoproteine naturali è quello di fornire ai tessuti e alle cellule grasso e colesterolo. Le cellule che richiedono grasso o colesterolo assorbono quelle particelle lipoproteiche attraverso l' *endocitosi mediata dal recettore* e poi le scompongono completamente (Figura 5.4B). Grassi e colesterolo vengono utilizzati in base alle esigenze della cellula; le apolipoproteine vengono scomposte in amminoacidi, che possono essere riutilizzati per la sintesi di nuove proteine.

La Figura 5.4 mostra anche che le particelle che sono state assorbite dall'endocitosi possono in alternativa essere nuovamente rilasciate dall'esocitosi . Se end

Machine Translated by Google

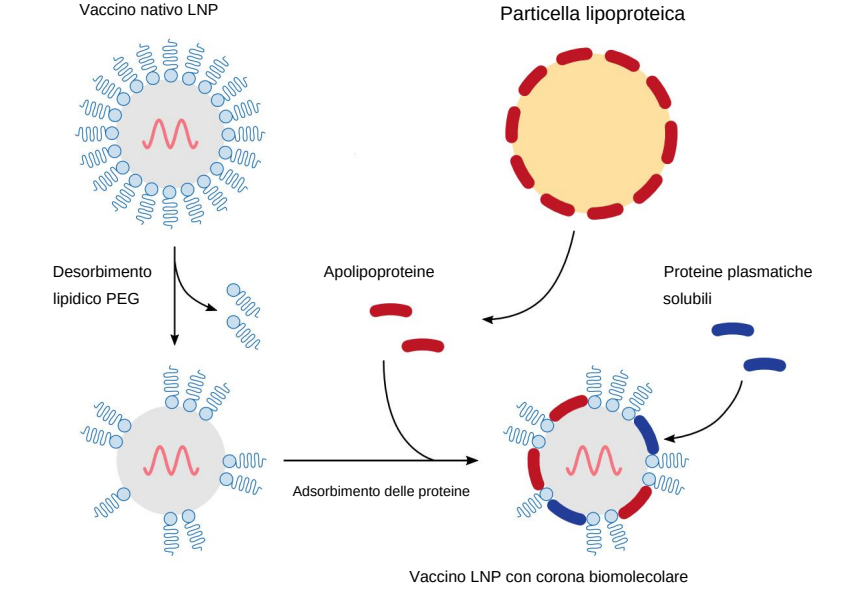

Figura 5.3 In che modo le nanoparticelle lipidiche del vaccino acquisiscono la loro "corona biomolecolare". Il lipide PEG localizzato superficialmente può essere desorbito dalle particelle. Ciò espone altri tipi di lipidi, che possono quindi legarsi a varie proteine presenti nel plasma sanguigno. Tra queste spiccano *le apolipoproteine,* che sono normalmente associate alle particelle di trasporto dei lipidi del corpo, le *lipoproteine.*

la citosi e l'esocitosi si verificano sui lati opposti della cellula, l'effetto è *la transcitosi.* Questo è il meccanismo mediante il quale le particelle lipoproteiche possono attraversare le cellule endoteliali vascolari e quindi spostarsi tra la circolazione e il compartimento extravascolare dei nostri tessuti e organi. Sembra che ciò non sia limitato ai capillari, ma possa verificarsi anche nelle arterie [182-184].

5.1.3 Attraversamento di barriere vascolari da parte di nanoparticelle lipidiche. Lo stesso comportamento si osserva con le nanoparticelle che trasportano apolipoproteine sulla loro superficie. Kuchartz et al. [185] hanno riferito che le nanoparticelle lipidiche erano in grado di attraversare le pareti dei vasi sanguigni nel cervello, finendo all'interno del tessuto cerebrale.2 Nel loro studio, la massima traslocazione è stata rilevata nelle *venule,* cioè nelle piccole vene, piuttosto che nei capillari o nelle arterie . Allo stesso modo, Hartl et al. [186] hanno riferito che le nanoparticelle

2Mentre Kucharz et al. non ha documentato il ruolo delle apolipoproteine, le particelle utilizzate erano di una composizione che in vivo indurrebbe l'acquisizione di una corona biomolecolare.

Machine Translated by Google

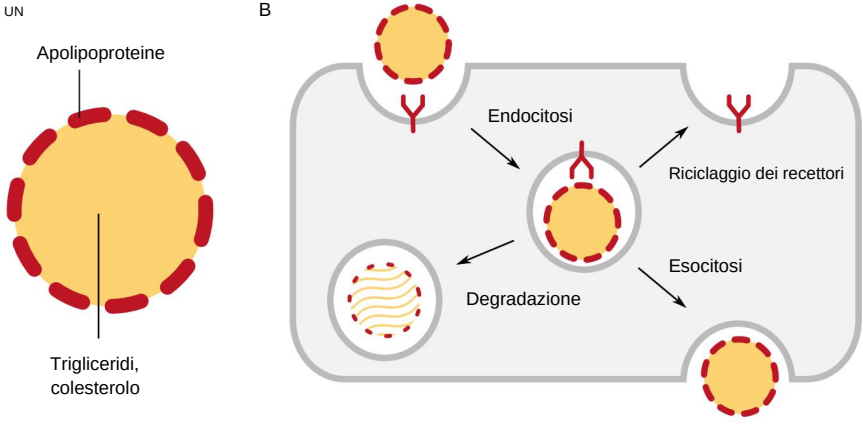

Figura 5.4 Endocitosi mediata dal recettore delle lipoproteine. **A:** struttura di una particella lipoproteica. Il nucleo è una gocciolina di grasso che contiene triacilglicerolo, colesterolo e alcuni altri lipidi in proporzione variabile. La superficie è decorata con varie apolipoproteine. **B:** Le apolipoproteine sono riconosciute dalle molecole del recettore sulla superficie cellulare. Questo riconoscimento farà sì che la cellula inghiottisca e ingerisca la particella, che può quindi essere scomposta o rilasciata nuovamente dall'esocitosi.

erano stati accoppiati in modo covalente a una specifica apolipoproteina (ApoE) erano anche in grado di uscire dalla circolazione nel tessuto cerebrale.

Osservazioni come quelle riportate da Kucharz et al. e Hartl et al. sono piuttosto notevoli, considerando che i vasi sanguigni del cervello sono generalmente meno permissivi nei confronti di soluti e particelle rispetto a quelli di altri organi. Le caratteristiche anatomiche e biochimiche che limitano il trasporto di sostanze dai vasi sanguigni al tessuto cerebrale sono indicate collettivamente come *barriera emato-encefalica* [187, 188]. La somministrazione di farmaci attraverso la barriera emato-encefalica è al centro di una quantità sproporzionata di ricerche sperimentali sul comportamento delle nanoparticelle lipidiche in vivo; il trasporto di tali particelle nei tessuti di altri organi riceve molta meno attenzione. Tuttavia, senza prove del contrario, possiamo presumere che il trasporto di tali particelle attraverso le barriere vascolari all'interno della maggior parte degli altri organi del corpo sarà almeno altrettanto facile che all'interno del cervello. Ciò può benissimo includere anche la barriera tra la circolazione materna e quella fetale all'interno della placenta, ma questa questione deve ancora essere adeguatamente affrontata sperimentalmente.

5.1.4 Rilascio intracellulare dell'mRNA. Mentre la corona biomolecolare di una nanoparticella lipidica del vaccino facilita la sua mediazione da parte del recettore

Machine Translated by Google

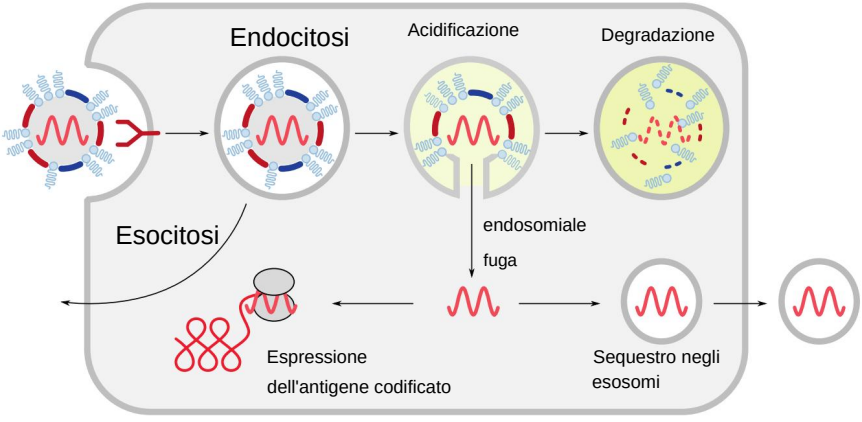

Figura 5.5 Destini intracellulari delle particelle del vaccino mRNA. Una particella di vaccino che è stata assorbita da una cellula può essere nuovamente rilasciata per esocitosi, oppure può rimanere intrappolata nell'endosoma e subire una completa degradazione; entrambi i processi competeranno con il rilascio di mRNA intatto dall'endosoma nel citosol. Le molecole di mRNA che sfuggono intatte possono indurre l'espressione dell'antigene proteico, oppure possono essere impacchettate in esosomi e rilasciate dalla cellula. Tali endosomi possono essere assorbiti da altre cellule, che a loro volta possono esprimere l'antigene.

assorbimento da parte di una cellula, questo da solo non garantisce che le molecole di mRNA contenute all'interno vengano rilasciate ed espresse con successo. Schliche et al. [189] hanno esaminato diversi studi sperimentali che indicano che solo una piccola percentuale di tutte le molecole di mRNA riesce a fuoriuscire dal compartimento endosomiale e quindi a essere tradotta in proteine. Questi risultati riguardano nanoparticelle lipidiche che erano simili nella composizione ma non identiche a quelle utilizzate con i vaccini mRNA COVID-19

Vengono illustrati i vari destini alternativi dell'mRNA del vaccino

nella figura 5.5. La fuoriuscita dell'mRNA dal compartimento che inizialmente lo racchiude, l' *endosoma, è* innescata dall'acidificazione . La cellula pompa l'acido nell'endosoma, più o meno nello stesso modo in cui alcune cellule all'interno della membrana mucosa gastrica pompano l'acido nello stomaco. Gli ioni idrogeno dell'acido si legano quindi alle molecole lipidiche ionizzabili della nanoparticella lipidica, che diventeranno quindi cariche positivamente. Ciò farà sì che questi lipidi si disperdano e si mescolino con la membrana lipidica che racchiude l'endosoma, creando una via di fuga per l'mRNA nel citosol (Figura 5.6). D'altra parte, l'acido lo farà

Machine Translated by Google

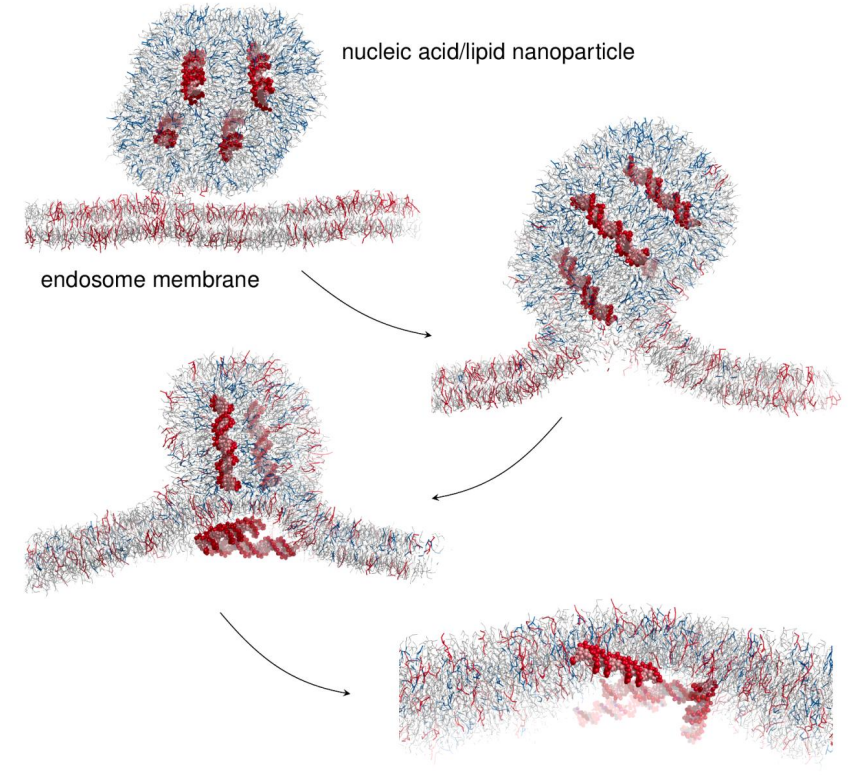

Figura 5.6 Fusione di una nanoparticella di DNA/lipidi con la membrana dell'endosoma, guidata da forze elettrostatiche tra molecole lipidiche (simulazione al compu I lipidi caricati positivamente sull'LNP (blu) si respingono ma sono attratti dai lipidi caricati negativamente della membrana dell'endosoma (rosso). Quando l'LNP si fonde con la membrana, le molecole di acido nucleico elicoidale (rosso) vengono rilasciate nel citosol. Rendering con Pymol dalle coordinate gentilmente fornite da Bart Bruininks [190].

promuovono anche la degradazione sia dei lipidi che dell'mRNA all'interno dell'endosoma; il degrado competerà con il rilascio.

Anche quelle molecole di mRNA che sono riuscite a fuggire intatte dall'endosoma possono ancora essere deviate venendo impacchettate in *esosomi,* che possono essere rilasciati dalla cellula. Ciò potrebbe verificarsi prima o dopo che l'mRNA sia stato tradotto all'interno della cellula; e inoltre, gli esosomi possono fondersi con altre cellule e consegnare loro l'mRNA. Gli esosomi possono quindi promuovere la persistenza e la diffusione dell'mRNA all'interno del corpo anche dopo che i lipidi degli LNP sono stati

Machine Translated by Google

disperso, degradato o escreto; potrebbero essere importanti nell'espressione di lunga durata osservata della proteina spike nelle persone che hanno ricevuto vaccini mRNA COVID-19.3

5.2 Farmacocinetica dei vaccini mRNA

Le proprietà delle nanoparticelle lipidiche che abbiamo considerato in precedenza esercitano una forte influenza sul loro trasporto e sul loro destino all'interno del corpo umano.

5.2.1 Distribuzione organica di vaccini mRNA modello. Abbiamo già notato che il trasporto delle nanoparticelle lipidiche del vaccino può assomigliare a quello delle lipoproteine, che forniscono alle nostre cellule grasso e colesterolo. Tutte le cellule richiedono un po' di colesterolo e la maggior parte dei tipi di cellule può bruciare i grassi. Tuttavia, la quantità di particelle lipoproteiche assorbite e ribaltate varia notevolmente tra le cellule dei diversi organi. I seguenti organi ne assorbono quantità particolarmente elevate:

1. Il fegato, che ha un ruolo centrale nel metabolismo delle lipoproteine. Sintetizza gran parte di tutte le lipoproteine del corpo e ricicla anche le particelle di lipoproteine in eccesso.
2. Ghiandole endocrine che producono ormoni steroidei. Tali ghiandole usano il colesterolo come precursore per la sintesi degli ormoni. Includono i testicoli, le ovaie e le ghiandole surrenali.
3. La placenta. Richiede lipoproteine sia per nutrire il feto che per la propria produzione di ormoni progestinici, necessari per sostenere la gravidanza.
4. Le ghiandole mammarie che allattano. Acquisiscono grassi e colesterolo dalle lipoproteine e li riconfezionano per il rilascio nel latte materno.

Con questo in mente, possiamo comprendere alcune delle osservazioni sulla distribuzione dei vaccini a mRNA all'interno del corpo. I dati disponibili su questa domanda sono piuttosto scarsi, ma esiste uno studio sugli animali rilevante che è stato eseguito da Pfizer e presentato alle autorità sanitarie in

3Avevamo notato in precedenza che il livello di espressione proteica è notevolmente aumentato dalla sostituzione dell'uridina nell'mRNA con la metilpseudouridina (vedi Sezione 2.8.3.2). Sebbene ciò sia generalmente spiegato in termini di resistenza alla degradazione, la cinetica osservata dell'espressione [56, 57] suggerisce un'altra spiegazione, vale a dire che l'mRNA modificato con metilpseudouridina fuoriesce in modo più efficiente dagli endosomi nel citosol.

Machine Translated by Google

vari paesi.4 In questo studio, ai ratti è stato iniettato per via intramuscolare un vaccino mRNA modello che codificava la luciferasi, un enzima proteico, piuttosto che la proteina spike SARS-CoV-2. Per tracciare i movimenti di questo vaccino all'interno del corpo, il colesterolo contenuto nelle nanoparticelle lipidiche era stato reso radioattivo. Gli animali sono stati sacrificati in vari momenti dopo l'iniezione e la quantità di vaccino nel plasma sanguigno e all'interno di diversi organi è stata determinata misurando questa radioattività.

La Figura 5.7 riassume i risultati più importanti di questo studio. Già quindici minuti dopo l'iniezione, il vaccino viene rilevato nel flusso sanguigno. Il livello del sangue sale per le prime due ore e poi scende. Contemporaneamente, il vaccino si accumula all'interno di vari organi. Notiamo che nella maggior parte degli organi questo accumulo raggiunge il suo livello più alto a 48 ore dopo l'iniezione, che è anche l'ultimo dato; quindi non sappiamo quanto potrebbe essere salito se le misurazioni fossero continuate per molti altri giorni.

Tra gli organi con i livelli tissutali più elevati, riconosciamo il fegato, le ghiandole surrenali e le ovaie come quelli con un elevato ricambio di lipoproteine. I testicoli mostrano un livello di accumulo notevolmente inferiore; una probabile ragione è che le cellule di Leydig produttrici di ormoni dei testicoli rappresentano solo una frazione minore del tessuto dell'organo.

D'altra parte, gli alti livelli di tessuto nella milza non sono facilmente spiegati da un ruolo importante di questo organo nel metabolismo delle lipoproteine. Molto probabilmente, elementi della corona biomolecolare LNP diversi dalle apolipoproteine sono responsabili di questa osservazione. Il tessuto della milza è molto ricco di cellule immunitarie, inclusi sia i macrofagi che i linfociti. Molte di queste cellule possiedono recettori per gli anticorpi e per le proteine del sistema del complemento. Questi recettori consentono alle cellule immunitarie di ingerire proteine antigeniche, particelle virali o cellule microbiche a cui si sono legati questi anticorpi e fattori de Abbiamo già notato sopra che gli anticorpi e i fattori del complemento possono effettivamente legarsi agli LNP, il che concorda con questa interpretazione.

Moderna, secondo il rapporto dell'EMA su questo vaccino [58], ha anche presentato alcuni dati sugli animali su un vaccino modello. Questo vaccino modello conteneva sei diversi mRNA, che codificavano antigeni non correlati a SARS-CoV-2. In questo studio, i livelli di mRNA piuttosto che di

4Le autorità di regolamentazione giapponesi e australiane hanno successivamente rilasciato al pubblico alcuni di questi dati [191-193]. La FDA e l'EMA no, ma dai loro rapporti di valutazione sul vaccino Pfizer [59, 60] è chiaro che anche loro avevano visto i risultati di questo studio.

Machine Translated by Google

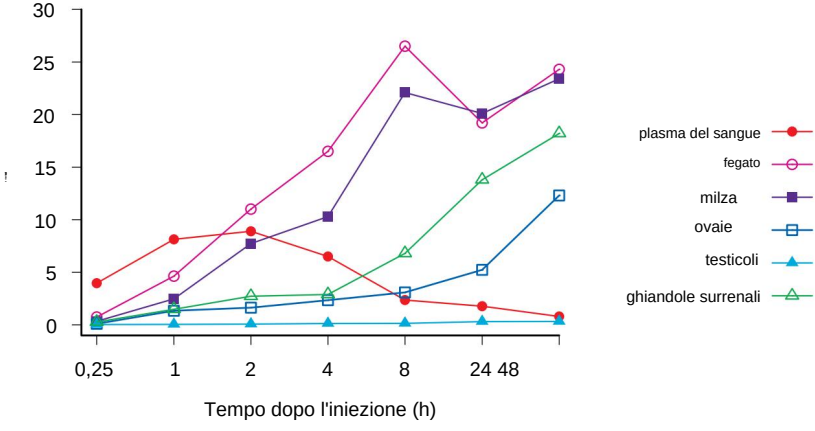

Figura 5.7 Distribuzione organica nei ratti di un modello di vaccino mRNA con la stessa composizione lipidica del vaccino Pfizer/BioNTech. Grafico generato dalla Tabella 2.6.5.5B in [191]. Il livello del plasma sanguigno aumenta subito dopo l'iniezione e poi diminuisce man mano che il vaccino si accumula all'interno di vari organi. Il vaccino è stato misurato utilizzando un derivato del colesterolo marcato radioattivamente (il colesterolo non marcato è un ingrediente regolare delle nanoparticelle lipidiche del vaccino). I dati rappresentano il contenuto del vaccino in microgrammi di lipidi del vaccino per grammo di tessuto o millilitro di plasma sanguigno. Notare le alte concentrazioni nel fegato, nella milza, nelle ghiandole surrenali e nelle ovaie.

sono stati misurati i lipidi. I risultati dello studio di Moderna sono descritti in modo incompleto nel rapporto, ma a pagina 47 si legge:

> *Sono state riscontrate concentrazioni di mRNA aumentate (rispetto ai livelli plasmatici) nella milza e nell'occhio. . . . Bassi livelli di mRNA potrebbero essere rilevati in tutti i tessuti esaminati tranne il rene. Ciò includeva cuore, polmoni, testicoli e anche tessuti cerebrali. . . Anche la distribuzione epatica dell'mRNA-1647 è evidente in questo studio, in linea con i rapporti della letteratura secondo cui il fegato è un organo bersaglio comune degli LNP.*

L'accumulo osservato nella milza e nel fegato concorda con lo studio Pfizer. Sebbene non venga fatta alcuna menzione specifica di ovaie e ghiandole surrenali, la formulazione suggerisce che questi tessuti non hanno accumulato il vaccino modello di Moderna nella stessa misura di quello di Pfizer.

Notiamo che, indipendentemente dai livelli tissutali in qualsiasi organo specifico, almeno i vasi sanguigni e il loro endotelio saranno esposti alle particelle di vaccino in ogni singolo organo. Di conseguenza, la vasculite e gli eventi tromboembolici hanno una certa probabilità di verificarsi in tutti gli organi.

Machine Translated by Google

Ci si potrebbe aspettare che ulteriori patologie tessuto-specifiche si concentrino su organi con alti livelli di accumulo. Tuttavia, come vedremo tra poco, i risultati di questi studi sugli animali probabilmente non forniscono un quadro completo della distribuzione pratica del vaccino a mRNA.

5.2.2 Correlazione della distribuzione dell'organo del vaccino modello con reperti istopatologici. Tra gli organi con il più alto accumulo di entrambi i modelli di vaccino a mRNA, solo il fegato è stato ampiamente studiato con metodi istopatologici; e come abbiamo visto nella Sezione 4.4.7, la letteratura contiene numerosi casi clinici di epatite indotta da vaccino. Diversi casi di coinvolgimento della milza sono stati riportati dal Prof. Burkhardt (vedi Sezione 4.4.9), ma né le ovaie né le ghiandole surrenali sembrano aver ricevuto molta attenzione. Anche i casi clinici istopatologici sulla placenta nei casi di aborto spontaneo correlato al vaccino o di parto morto non sono ancora disponibili in letteratura.

D'altra parte, abbiamo visto prove di infiammazione e di espressione della proteina spike indotta dal vaccino nel muscolo cardiaco (Sezione 4.4.1) e nel cervello (Sezione 4.4.3), anche se questi organi accumulavano solo livelli relativamente bassi o moderati di il vaccino modello negli esperimenti sugli animali di Pfizer e Moderna. L'infiammazione osservata è particolarmente notevole per quanto riguarda il cervello, che dovrebbe essere protetto dalla barriera emato-encefalica. In questo contesto, dobbiamo notare due importanti avvertenze:

1. La barriera emato-encefalica si rompe quando il tessuto cerebrale è afflitto
   afflitto da infiammazione. Di conseguenza, la vasculite all'interno del cervello che è stata indotta dalla prima iniezione di un vaccino a mRNA potrebbe ammorbidire la barriera emato-encefalica e facilitare l'ingresso di particelle di vaccino somministrate con una successiva iniezione di richiamo. Sarebbe stato quindi importante esaminare la distribuzione organica del vaccino non solo dopo la prima iniezione, ma anche dopo una o più iniezioni ripetute. Tuttavia, questo non è stato fatto negli studi sugli animali di Pfizer e Moderna.

2. Diversi studi hanno dimostrato che la proteina spike SARS-CoV-2 compromette l'integrità della barriera emato-encefalica [124, 125, 194, 195]. La proteina spike che può essere espressa altrove ma raggiunge il cervello attraverso il flusso sanguigno può facilitare la penetrazione delle particelle di vaccino nel cervello. Al contrario, il vaccino modello di Pfizer codificava la luciferasi, che è presumibilmente inerte a questo riguardo. Il vaccino modello di Moderna codifica diverse proteine del citomegal

Machine Translated by Google

non sembrano esserci informazioni su eventuali effetti diretti di queste proteine sull'integrità della barriera ematico-encefalica.

Queste considerazioni, in combinazione con i risultati istopatologici e con gli studi sperimentali discussi nella precedente sezione 5.1.3 , suggeriscono fortemente che i vaccini a mRNA si distribuiscono in modo più ampio ed efficace di quanto indicherebbero i limitatissimi studi sugli animali di Pfizer e Moderna sui vaccini modello .

5.2.3 Tempo di eliminazione e durata dell'attività. Abbiamo visto nella Sezione 5.1.4 che l'mRNA può separarsi dai lipidi dopo l'assorbimento cellulare delle nanoparticelle del vaccino. L'eliminazione di entrambi gli ingredienti deve quindi essere considerata separatamente.

5.2.3.1 Andamento temporale dell'eliminazione dell'mRNA. Sembra che Pfizer non abbia fornito alcun dato sull'eliminazione dell'mRNA contenuto nel vaccino COVID-19 dell'azienda, o anche su un modello di vaccino mRNA. Gli unici dati pertinenti nel loro studio sugli animali [192] consistono in misurazioni della luminescenza, che è indotta dalla luciferasi di lucciola, la proteina codificata da quel modello di vaccino. Secondo quanto riferito, la luminescenza all'interno del fegato è diminuita entro due giorni dall'iniezione, mentre il tessuto muscolare nel sito di iniezione ha mostrato una luminescenza rilevabile per nove giorni. Ciò suggerisce, ma non dimostra, che l'mRNA stesso sia stato inattivato in un periodo di tempo simile.

Il riassunto dello studio sul vaccino modello di Moderna fornito nel rapporto EMA [58] afferma che l' *emivita* di eliminazione, ovvero l'intervallo di tempo necessario affinché il livello dell'mRNA si abbassi della metà, variava tra 15 ore nel sito di iniezione e 63 ore nella milza. Afferma inoltre che la miscela di mRNA modello è stata rapidamente eliminata dal plasma sanguigno, con un'emivita di circa tre ore.

Sebbene questi risultati suggeriscano una clearance abbastanza rapida degli mRNA sintetici in generale, è necessario sottolineare che nessuno di questi studi ha utilizzato l' mRNA distribuito nei vaccini COVID-19 e inoltre che tutti gli studi sono stati condotti su roditori. Questi risultati non possono quindi essere applicato direttamente all'attuale raccolto di vaccini a mRNA e al loro uso nei pazienti umani. Come notato nella Sezione 3.2, l'mRNA del vaccino COVID-19 è stato rilevato 60 giorni dopo l'iniezione nei linfonodi [66] e 30 giorni all'interno del tessuto muscolare di un arto diverso da quello che era stato iniettato [67]. La persistenza di lunga durata dell'mRNA del vaccino nei campioni di plasma sanguigno di pazienti iniettati è stata recentemente segnalata da Fertig et al. [196]. Secondo questi autori, tutti i pazienti risultavano ancora positivi

Machine Translated by Google

il giorno 15 dopo l'iniezione, che sembra essere stato l'ultimo punto temporale da includere. Allo stesso modo, Castruita et al. [197] hanno rilevato l'mRNA del vaccino nei campioni di sangue fino a 28 dopo l'iniezione. Collettivamente, questi studi sugli esseri umani mostrano che gli mRNA del vaccino possono persistere molto più a lungo di quanto suggerirebbero gli studi sugli animali di Pfizer e Moderna.

5.2.3.2 Andamento temporale dell'eliminazione dei lipidi. Il vaccino Pfizer contiene due lipidi che si trovano naturalmente nel corpo umano, oltre a due lipidi sintetici (vedi Figura 5.2); solo quest'ultimo sarà considerato qui. Secondo i dati di Pfizer [192], il 60% del loro lipide cationico proprietario (ALC-0315) si accumula nel fegato dopo l'iniezione endovenosa. Il livello rimane notevolmente elevato anche a due settimane dall'iniezione, indicando un degrado molto lento (Figura 5.8). Il loro lipide modificato con PEG (ALC-0159) si accumula all'interno del fegato in misura minore, il che probabilmente riflette il suo rilascio dalle nanoparticelle lipidiche all'interno della circolazione, prima che queste particelle raggiungano il fegato; e questo lipide viene anche eliminato più rapidamente dal tessuto epatico.

Il rapporto afferma che entrambi i lipidi non erano rilevabili nelle urine. Tuttavia, la metà del PEG-lipide è stata escreta nelle feci in forma invariata, il che è molto probabilmente dovuto alla sua secrezione nella bile da parte delle cellule del fegato. Al contrario, solo l'1% del lipide cationico è stato trovato nelle feci. Pertanto, circa la metà dei PEG-lipidi e la maggior parte dei cationi molto probabilmente subiscono una degradazione metabolica. Alcuni metaboliti lipidici sono stati effettivamente caratterizzati da esperimenti in vitro, ma non sembrano essere disponibili studi in vivo.

Secondo il rapporto EMA [58], Moderna non ha presentato dati sull'eliminazione dei due lipidi sintetici contenuti nel loro vaccino mRNA COVID 19. Il rapporto dell'EMA riassume brevemente i risultati su uno "stretto analogo strutturale" di SM-102, il lipide cationico proprietario di Moderna , affermando che negli esperimenti sugli animali non è stata osservata alcuna persistenza di questo analogo oltre una settimana dopo l'iniezione. Considerando la formula strutturale del lipide coniugato con PEG di Moderna, sembra probabile una degradazione abbastanza rapida, ma non sono state fornite prove.

Mentre l'EMA ci assicura che l'accumulo dei lipidi all'interno del corpo è improbabile, dobbiamo prenderlo in considerazione

1. le informazioni fornite sono del tutto insufficienti dal solito stan standard di sviluppo e approvazione dei farmaci, e
2. l'assenza di accumulo di lipidi non implica l'assenza di tossicità cumulativa. Questo è spiegato di seguito nella Sezione 5.3.3.2.

Machine Translated by Google

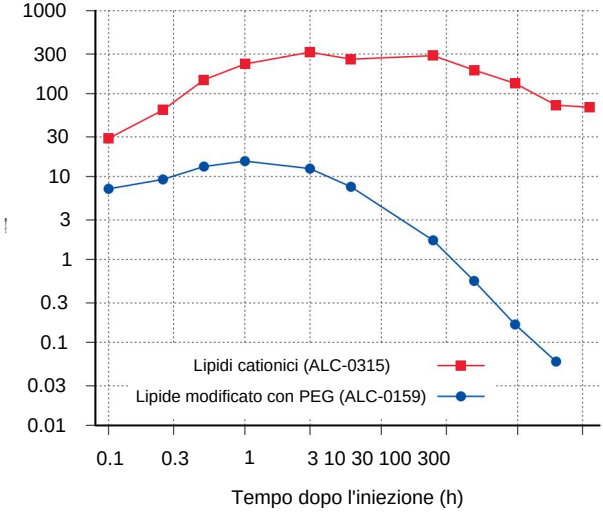

Figura 5.8 Andamento temporale dei livelli nel tessuto epatico dei due lipidi sintetici contenuti nel vaccino COVID-19 di Pfizer dopo l'iniezione endovenosa. Dati da [192]. Si noti che sia l' asse x che l' asse y sono logaritmici.

5.2.4 Iniezione intravascolare accidentale. Nella Sezione 5.2.3.2, abbiamo visto che negli animali da esperimento iniettati per via endovenosa una percentuale molto ampia del vaccino finisce nel fegato. Presumibilmente, anche altri organi interni riceveranno quantità maggiori di vaccino dopo l'iniezione endovenosa che dopo l'iniezione intramuscolare.

I pazienti umani ricevono i vaccini COVID-19 per via intramuscolare e, se l'iniezione funziona come previsto, gran parte della sostanza iniettata verrà effettivamente trattenuta nel tessuto muscolare, almeno inizialmente. Tuttavia, come qualsiasi infermiere o medico saprà, anche con un'attenta tecnica di iniezione intramuscolare, cioè con una precedente aspirazione [198-200], il bolo a volte viene accidentalmente erogato direttamente nel flusso sang Middleton et al. [201] hanno scoperto che l'iniezione parziale o completa nel flusso sanguigno si è verificata nell'1,5-2% su più di 3000 iniezioni di testosterone. Il tasso potrebbe essere simile con i vaccini COVID-19, o anche superiore, considerando che a volte questi venivano somministrati da personale ausiliario con poca formazione. In tali casi, una grande frazione o addirittura tutto il vaccino iniettato sarà distribuito sistematicamente.

Gli studi sugli animali hanno dimostrato, ovviamente, che la miocardite causata dai vaccini a mRNA è più grave dopo l'iniezione endovenosa che dopo l'iniezione intramuscolare [202]. Lo stesso deve essere considerato il caso

Machine Translated by Google

con gli esseri umani e con danni ad altri organi. È del tutto possibile che molti degli effetti avversi più gravi e acuti del vaccino fossero correlati a tale iniezione endovenosa accidentale.

5.3 Tossicità delle nanoparticelle lipidiche

Limiteremo nuovamente questa discussione alle due specie lipidiche sintetiche. I lipidi PEG-coniugati sono i meno abbondanti dei due, e l'unico meccanismo di danno registrato consiste in reazioni allergiche a questi lipidi. Al contrario, i lipidi cationici rappresentano quasi la metà dei lipidi totali negli LNP del vaccino e possono esercitare tossicità a titolo definitivo, senza alcun "aiuto" da parte del sistema immunitario adattativo.

5.3.1 Reazioni allergiche causate da lipidi PEG-coniugati. Non è noto che i lipidi coniugati con polietilenglicole (PEG) causino una tossicità significativa attraverso la reattività chimica o la rottura fisica delle strutture cellulari. Tuttavia, possono scatenare reazioni allergiche in individui il cui plasma sanguigno contiene anticorpi contro il PEG. Tali anticorpi possono essere sorti in risposta all'iniezione iniziale con un vaccino a mRNA e l'allergia potrebbe quindi manifestarsi clinicamente dopo una successiva iniezione con lo stesso o un altro vaccino a mRNA.
Tuttavia, anticorpi contro il PEG sono stati trovati anche in campioni di sangue di pazienti che non avevano mai ricevuto iniezioni con un vaccino a mRNA, né con altri medicinali contenenti PEG [203]. In tali pazienti, gli anticorpi possono essere stati indotti da lassativi o cosmetici contenenti PEG, ma sembra possibile anche una reazione crociata immunologica con altre sostanze chimiche .

L'allergia al PEG si manifesta clinicamente come *anafilassi,* cioè si manifesta poco dopo l'iniezione. Induce lividi sulla pelle e in alcuni pazienti anche shock anafilattico [204], cioè insufficienza circolatoria.
Questo è analogo all'allergia alle punture di api o vespe, che è più pericolosa se il veleno viene forse consegnato direttamente nel flusso sanguigno.
Lo shock anafilattico in risposta a un vaccino a mRNA può comportare anche un'iniezione endovenosa accidentale.

L'anafilassi è causata dal rilascio di specifici mediatori dell'infiammazione (istamina, fattore di aggregazione piastrinica e leucotrieni) dalle cellule infiammatorie, in particolare *dai mastociti.* Il trigger più semplice per questo rilascio è l'immunoglobulina E (IgE) antigene-specifica. Tuttavia , altri meccanismi possono contribuire, in particolare l'attivazione del complemento , che può essere indotta dalle più comuni e abbondanti IgG

Machine Translated by Google

e anticorpi IgM. IgG e IgM contro il PEG sono state documentate in casi clinici di allergia al PEG [205]. Apparentemente non è stato ancora determinato se in tali casi si presentino o meno IgE specifiche per PEG .

Anche il legame degli anticorpi ai farmaci coniugati con PEG e la successiva attivazione del complemento accelereranno la rimozione di questi farmaci dalla circolazione da parte dei fagociti [206]. Nel caso dei vaccini a mRNA, tale eliminazione accelerata potrebbe modificare la risposta immunitaria all'antigene codificato.

5.3.2 Segnalazione infiammatoria da lipidi cationici. Diversi studi sperimentali hanno dimostrato che i lipidi cationici simili a quelli utilizzati nei vaccini Pfizer e Moderna COVID-19 inducono forti reazioni infiammatorie. Lo spettro delle vie di segnalazione cellulare coinvolte è piuttosto ampio e alquanto variabile tra le diverse specie lipidiche Lonez et al. [207]. Un recente studio di Ndeupen et al. [85] hanno dimostrato forti risposte infiammatorie alle nanoparticelle lipidiche sintetiche con o senza RNA. Il lipide cationico utilizzato in questo studio era proprietario e la sua struttura chimica non è stata specificata, ma molto probabilmente era simile ai due lipidi cationici utilizzati nei vaccini COVID-19 (vedere Figura 5.2). Ciò concorda con la frequente osservazione di reazioni infiammatorie locali e anche sistemiche tra i destinatari del vaccino COVID-19; tuttavia, solo da tali osservazioni cliniche non è possibile discernere i rispettivi contributi dell'mRNA e dei lipidi all'infiammazione.

Abbiamo visto nella sezione 2.2.2 che l'induzione di una risposta immunitaria specifica richiede l'attivazione di meccanismi di difesa non specifici, che possono avvenire sia per danno tissutale vero e proprio sia per stimolazione di vari recettori per il riconoscimento di pattern. Gli antigeni proteici contenuti nei vaccini convenzionali di solito non forniscono entrambi i tipi di stimolo. Tali vaccini sono quindi integrati con i cosiddetti *adiuvanti,* cioè sostanze naturali o sintetiche che forniscono l'attivazione immunitaria aspecifica mancante. In linea con il loro effetto proinfiammatorio, è stato dimostrato che i lipidi cationici agiscono come adiuvanti [208, 209]. È probabile che anche i lipidi cationici contenuti nei vaccini mRNA COVID-19 funzionino in questo modo, oltre al loro ruolo essenziale nel rilascio intracellulare dell'mRNA.

5.3.3 Tossicità chimica dei lipidi cationici. La capacità dei lipidi cationici di rilasciare l'mRNA del vaccino dal compartimento endosomiale dipende in modo cruciale dalla loro carica positiva. I lipidi naturali che formano le membrane cellulari sono tutti neutri o caricati negativamente (anionici).

Machine Translated by Google

Molecole cationiche di diverso tipo saranno fortemente attratte da queste membrane cellulari caricate negativamente e tenderanno a destabilizzarle ea romperle (cfr. Figura 5.6). Ci sono molte variazioni su questo tema. Per esempio:

- i nostri fagociti producono peptidi cationici, che usano per distruggere le membrane cellulari dei microbi patogeni [210];
- le proteine possono contenere motivi peptidici carichi positivamente che facilitano indicare la loro traslocazione attraverso le membrane [211]; E
- i detergenti cationici distruggono le membrane cellulari dei microbi e tendono ad essere efficaci disinfettanti [212].

I lipidi ionizzabili come quelli utilizzati negli attuali ioni COVID-19
i vaccini saranno solo parzialmente caricati alla concentrazione di H^+ (o valore di pH) che prevale all'interno del citosol, cioè all'interno della cellula in generale, all'esterno dell'endosoma. Questo è un miglioramento rispetto alle generazioni precedenti di lipidi cationici che porteranno sempre una carica positiva , indipendentemente dal pH. Tuttavia, anche questi lipidi ionizzabili rimarranno carichi all'interno del citosol in una certa misura, e quindi in grado di distruggere le membrane cellulari.

5.3.3.1 I lipidi cationici inducono specie reattive dell'ossigeno. Un effetto chiave che si verifica a valle della rottura della membrana da parte dei lipidi cationici è la produzione di *specie reattive dell'ossigeno* (ROS). Esistono diversi sistemi enzimatici associati alla membrana che possono essere coinvolti nella produzione di questi ROS, tra cui la NADPH ossidasi e la catena di trasporto degli elettroni mitocondriale [213]. Indipendentemente dall'esatto meccanismo della loro generazione, questi ROS attaccheranno vari bersagli sensibili all'interno della cellula, inclusi sia i lipidi di membrana che il DNA [214]. È probabile che il danno alla membrana dei mitocondri amplifichi la produzione di ROS.
Il danno ai mitocondri o al DNA della cellula attiverà l'apoptosi.

A questo proposito, dobbiamo notare che di tutti i tipi cellulari del corpo i linfociti sono di gran lunga i più suscettibili agli stimoli apoptotici.[5] Mentre Filion e Phillips [216] hanno scoperto che i macrofagi sono più suscettibili agli effetti citotossici di un lipide cationico , va notato che hanno utilizzato una miscela lipidica piuttosto diversa e il profilo di suscettibilità potrebbe essere diverso con i lipidi contenuti nei vaccini COVID-19. L'immunoistochimica ha mostrato COVID-19

[5] Vedi in particolare l'esempio del deficit di adenosina deaminasi, una malattia metabolica che causa stress genotossico a tutte le cellule del corpo ma sradica selettivamente i linfociti. Ciò causa una grave immunodeficienza combinata (SCID) [215].

Machine Translated by Google

vaccini a mRNA per indurre l'espressione della proteina spike nei linfociti, il che suggerisce che anche questi potrebbero essere soggetti a tossicità chimica da parte delle nanoparticelle lipidiche. Poiché i linfociti sono la spina dorsale del sistema immunitario adattativo, dobbiamo aspettarci che la tossicità dei lipidi cationici provochi immunosoppressione.

Le specie reattive dell'ossigeno sorgono anche all'interno del normale metabolismo cellulare, e di conseguenza le cellule del nostro corpo hanno una certa capacità di eliminarle e mitigare il danno. Un importante scavenger di ROS e dei loro vari prodotti di conversione tossici è il composto tiolico glutatione (G – SH). È interessante notare che i livelli cellulari di glutatione variano notevolmente tra i diversi tessuti; per esempio, Hazelton e Lang [217] hanno riferito che nei ratti i livelli di G – SH erano tre volte più alti nel rene che nel cuore, e tre volte più alti ancora nel fegato. Pertanto, mentre il fegato tende ad accumulare fortemente nanoparticelle lipidiche, ha anche la più grande riserva metabolica per far fronte alla tossicità lipidica. Altri organi con riserva G-SH inferiore potrebbero subire danni più gravi rispetto al fegato nonostante i livelli di tessuto LNP inferiori. Questa è una delle tante domande che avrebbero dovuto essere, ma non sono state affrontate nei test preclinici sulla sicurezza dei vaccini COVID-19.

5.3.3.2 Il danno al DNA è cumulativo. In generale, gli effetti della droga possono essere reversibili o irreversibili. L'alcol è un buon esempio di una droga che può avere effetti sia reversibili che irreversibili: l'effetto dell'alcol sull'umore e sulla vigilanza diminuisce quando viene inattivato dal metabolismo, mentre l'infiammazione del fegato indotta dall'alcol si deteriora e può trasformarsi in cirrosi, che è permanente anche dopo la completa sospensione del farmaco.

Gli effetti reversibili del farmaco daranno origine a tossicità cumulativa solo se il farmaco stesso si accumula all'interno dell'organismo, cioè se si verificano applicazioni ripetute prima che le dosi precedenti siano state completamente eliminate. Tuttavia, come illustra l'esempio della cirrosi epatica, lo stesso non vale per gli effetti irreversibili dei farmaci. Il danno al DNA è per sua stessa natura irreversibile, anche se alcune lesioni del DNA vengono ripristinate con successo dai sistemi di riparazione del DNA della cellula. Poiché i ROS indotti dai lipidi cationici inducono tale danno al DNA, dobbiamo presumere che questi lipidi pongano un problema di tossicità cumulativa indipendentemente dal loro stesso accumulo

5.3.3.3 Tossicità di farmaci e vaccini LNP sperimentali o approvati. I rapporti più favorevoli sulla tossicità di qualsiasi farmaco a base di LNP riguardano il singolo farmaco che ha superato un regolare processo di approvazione.

Machine Translated by Google

L'RNA contenuto in questo farmaco (patisiran, Onpattro®) non è un mRNA: è progettato non per indurre l'espressione di un antigene estraneo, ma piuttosto per ridurre ("silenziare") l'espressione di una proteina "auto". Questa proteina, *la transtiretrina,* è prodotta nel fegato e di conseguenza le nanoparticelle lipidiche contenute nel patisiran sono state ottimizzate per l'accumulo in questo organo.6

La composizione degli LNP impiegati in questo farmaco è piuttosto simile a quelli utilizzati nei vaccini COVID-19 di Moderna e Pfizer. Qui, si deve notare che il patisiran viene applicato a dosi molto più elevate rispetto ai vaccini COVID-19; le recensioni uniformemente favorevoli sulla sua sicurezza [218-220] sono quindi piuttosto notevoli. Considerando questa esperienza apparentemente positiva, potremmo chiederci perché lo stesso sistema di nanoparticelle lipidiche non sia stato utilizzato da Moderna nei loro tentativi di trattare un'altra malattia metabolica che riguarda il fegato, vale a dire la sindrome di C Sebbene siano stati presentati studi "proof of concept" su questo trattamento negli animali [221], secondo quanto riferito, problemi di tossicità insormontabili sono stati la ragione alla base della decisione dell'azienda di abbandonare questo sforzo e rivolgersi invece ai vaccini [222, 223].

I dati preclinici sulla tossicità dei lipidi cationici contenuti nei vaccini COVID-19 di Pfizer e Moderna sono troppo scarsi per consentire conclusioni definitive sul loro grado di tossicità nell'uomo. Tuttavia, alcuni risultati che sono brevemente riassunti nel rapporto EMA sul vaccino Moderna, e che indicano livelli misurabili di danno al DNA, saranno discussi nel capitolo 6.

5.4 Appendice: Prove di fabbricazione scadente Qualità di Vaccini mRNA COVID-19

Nello studio delle interazioni di un farmaco o di un vaccino con il corpo umano, un presupposto implicito è che la qualità del prodotto sia molto consistente, per cui i dati acquisiti con diversi lotti di produzione sono effettivamente confrontabili. Tuttavia, le prove dimostrano che con i vaccini a mRNA COVID-19 questa ipotesi viene meno.

6La transtiretrina circola nel plasma sanguigno e trasporta il principale ormone della ghiandola tiroidea (tiroxina, T4). In alcuni rari pazienti, le molecole di transtiretrina ripiegate in modo anomalo possono formare depositi ("amiloide"), che possono danneggiare la funzione del cuore e dei nervi periferici. Secondo quanto riferito, la riduzione dell'espressione della proteina utilizzando patisiran migliora i risultati clinici [218].

Machine Translated by Google

5.4.1 Contaminanti rilevati nei vaccini a mRNA. Sono stati chiaramente documentati almeno due tipi di contaminazioni, vale a dire particelle metalliche e DNA plasmidico.

5.4.1.1 Particelle metalliche. Un'approfondita indagine microscopica e spettroscopica condotta da un gruppo di accademici di alto livello ha fornito prove chiare della presenza di particelle metalliche nei vaccini a mRNA di Pfizer e Moderna . Questi sono costituiti da metalli di transizione (cobalto, ferro, cromo e titanio), così come metalli delle terre rare (cerio e gadolinio) e vari altri elementi [224]. La dimensione di queste particelle varia da 1 µm a 0,1 mm, il che significa che alcune di esse sono abbastanza grandi da essere visibili ad occhio nudo.

Le particelle potrebbero costituire detriti abrasivi provenienti da pompe e valvole nelle apparecchiature utilizzate nella produzione di questi vaccini. Normalmente tali detriti vengono rimossi dai prodotti farmaceutici mediante una fase di filtrazione finale. La loro presenza nel prodotto finale nei vaccini indica che gli angoli sono stati tagliati nella produzione. Restano da chiarire i possibili effetti sulla salute di questi contaminanti.

5.4.1.2 DNA plasmidico. Viene prodotto l'mRNA contenuto nei vaccini utilizzando uno stampo di DNA, che fa parte di un cosiddetto *plasmide,* cioè una molecola di DNA in grado di replicarsi all'interno delle cellule batteriche. Questo modello di DNA deve essere completamente rimosso dalla miscela di reazione prima che l'mRNA venga combinato con i lipidi in nanoparticelle di mRNA/lipidi. Tuttavia, sembra che ancora una volta gli angoli siano stati tagliati, causando la contaminazione di almeno alcuni lotti di vaccino con quantità sorprendentemente elevate di DNA plasmidico [225]. Le possibili conseguenze sono discusse nella Sezione 6.3.

5.4.1.3 Altri contaminanti. È stata ipotizzata la presenza di altri contaminanti nei vaccini, in particolare di grafene o ossido di grafene. Tuttavia, non abbiamo visto solide prove sperimentali di questo.

5.4.1.4 Impurità lipidiche. Abbiamo notato sopra che le nanoparticelle del vaccino mRNA contengono due specie lipidiche innaturali, che sono cruciali per il loro assorbimento nelle cellule del nostro corpo (vedi Sezione 5.1). Sebbene i due produttori abbiano utilizzato lipidi sintetici alquanto diversi, tutti questi lipidi hanno una cosa in comune: contengono quantità sconosciute di impurità sconosciute. Nella sua relazione di valutazione sul vaccino Pfizer, l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) osserva, rispetto al lipide cationico di Pfizer ALC-0315 [60, p. 24]:

Machine Translated by Google

> *Impurità legate ai lipidi sono state osservate in alcuni lotti di prodotti finiti di recente fabbricazione, correlati ai lotti di lipidi ALC-0315. La qualità dell'eccipiente ALC-0315 è considerata accettabile sulla base dei dati disponibili a condizione che vengano ulteriormente valutate le impurità specifiche nel prodotto finito.*

Allo stesso modo, osserva il rapporto EMA sul vaccino Moderna [58, p. 23]:

> *I limiti numerici per le impurità specificate e non specificate saranno inclusi nella specifica PEG2000-DMG dopo l'approvazione. L' attuale segnalazione di impurità non è accettabile. I dati di caratterizzazione per le impurezze segnalate sotto "contenuto di sconosciuto" devono essere forniti dopo l'approvazione.*

Per quanto riguarda il lipide cationico SM-102 di Moderna, lo stesso rapporto com menti:

> *Mancano i CQA [attributi critici di qualità], i CPP [parametri di processo di controllo] e gli attributi critici dei materiali utilizzati per la fabbricazione* dell'SM-102.

È piuttosto sorprendente che l'EMA e altri regolatori abbiano concesso l'approvazione "in modo proattivo" anche prima che la natura e le quantità di tali impurità lipidiche fossero state determinate con precisione.

5.4.1.5 Implicazioni. Dobbiamo notare che tutti i contaminanti noti sono stati trovati da ricercatori senza affiliazione ai produttori o alle autorità di regolamentazione. La conclusione è inevitabile che sia i produttori che i regolatori hanno agito con grave negligenza. Questa deduzione è rafforzata dal modo sconsiderato in cui l'EMA e altri regolatori hanno ignorato le preoccupazioni sulla mancanza di informazioni di qualità relative ai nuovi lipidi utilizzati da entrambi i produttori e hanno proceduto all'approvazione .

5.4.2 Variabilità da lotto a lotto delle segnalazioni di eventi avversi. A parte il rilevamento delle contaminazioni, una seconda linea di prova per dimostrare gli standard di produzione incoerenti dei vaccini mRNA COVID-19 è la grande variazione nel numero di eventi avversi segnalati tra i lotti di produzione. Ciò è chiaramente illustrato per il vaccino Pfizer nella Figura 5.9A, che mostra le segnalazioni di eventi avversi dalla Danimarca, principalmente dall'anno 2021 [226]. I lotti possono essere separati in tre gruppi con incidenza di eventi avversi molto alta, intermedia e bassa, rispettivamente.

Machine Translated by Google

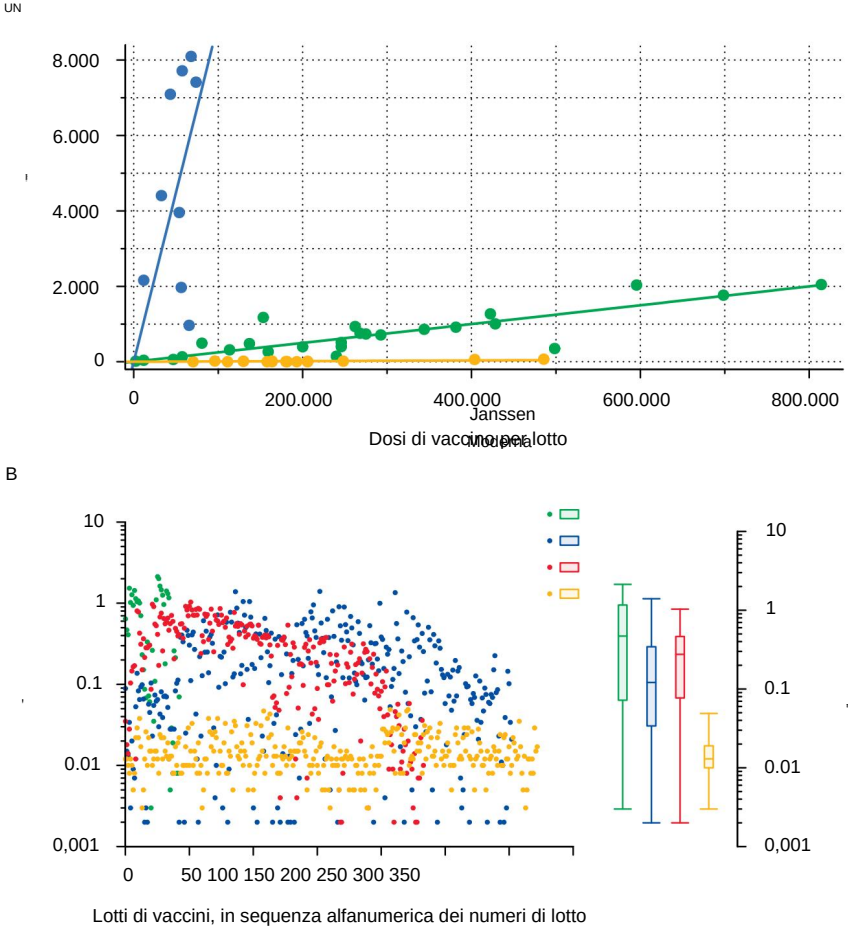

Figura 5.9 Variabilità da lotto a lotto dell'incidenza di eventi avversi. **R:** Variazione dipendente dal lotto nel numero di eventi avversi segnalati dopo la vaccinazione con mRNA di Pfizer BioNTech. Dosi erogate e segnalazioni di eventi avversi riguardano solo la Danimarca. Periodo di riferimento: dal 27 dicembre 2020 a gennaio 11, 2022. Ogni punto rappresenta un singolo lotto di vaccino. I lotti cadono in tre cluster separati, che vengono identificati utilizzando colori diversi e separati rette di regressione lineare. Replot della Figura 1 in Schmeling et al. [226]. **B:** Grave eventi avversi segnalati al VAERS, per lotto, per tre diversi casi di COVID-19 vaccini e diverse marche di vaccini antinfluenzali. I dati comprendono un totale di circa 600 lotti di vaccino COVID-19 e 323 vaccini antinfluenzali lotti; le segnalazioni per quest'ultimo sono state depositate nel 2019. Si noti il logaritmico asse y. Nei grafici a scatola, la casella per ogni tipo di vaccino mostra la mediana e i quartili superiore e inferiore, con baffi che coprono l'intero intervallo di dati. Basato sul lavoro di Sasha Latypova, Craig Paardekooper e Jason Morphett.

Machine Translated by Google

L'ampia variazione tra i lotti nel numero di segnalazioni di eventi avversi è evidente anche dai dati nel sistema VAERS e per tutti e tre i vaccini COVID-19 basati sui geni che sono stati utilizzati negli Stati Uniti. La Figura 5.9B confronta l'incidenza delle segnalazioni di eventi avversi gravi per lotto di questi vaccini con quella dei vaccini antinfluenzali. Con ognuno di i tre vaccini COVID-19, l'incidenza non è solo molto più alta in media, ma anche molto più variabile rispetto ai vaccini antinfluenzali.
Questa elevata variabilità mostra che la qualità del prodotto è abbastanza incoerente tra i lotti.

Machine Translated by Google

6. Genotossicità dei vaccini mRNA

Genotossicità significa danno tossico ai nostri geni, cioè al nostro DNA. Può interessare le *cellule germinali,* che comprendono gli ovociti nelle ovaie e le cellule produttrici di spermatozoi nei testicoli, o le cellule *somatiche ,* che comprendono tutte le cellule del corpo che non fanno parte della linea germinale. La genotossicità è talvolta utilizzata per scopi terapeutici. Gli effetti delle radiazioni ionizzanti e dei farmaci antitumorali citotossici come la ciclofosfamide o il cisplatino sono quasi interamente dovuti a danni al DNA. Lo scopo di tale trattamento è portare le cellule tumorali all'apoptosi. Ovviamente è irto di effetti collaterali: l'apoptosi non si limiterà alle sole cellule tumorali, ma colpirà anche le cellule sane, ad esempio nel midollo osseo e nei follicoli piliferi, portando a una caduta di tutti i tipi di cellule del sangue e alla caduta dei capelli. L'induzione di mutazioni nelle cellule tumorali sopravvissute può a lungo termine favorire la crescita del cancro e le mutazioni in cellule precedentemente sane possono indurre nuove neoplasie secondarie. A un'intensità inferiore, il danno al DNA non innescherà la morte cellulare totale e quindi nessun sintomo clinico acuto; tuttavia, il rischio di mutazioni e quindi di indurre il cancro è

I vaccini a mRNA possono, successivamente al loro assorbimento cellulare, dare origine a genotossicità lungo tre percorsi distinti:

1. i lipidi cationici contenuti nelle nanoparticelle lipidiche possono indurre la formazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), che possono reagire con il DNA;
2. l'mRNA stesso può subire la trascrizione inversa nel DNA, che verrà quindi inserito nel DNA cromosomico. Ciò può provocare l' interruzione o la disregolazione dei geni cellulari;
3. Il DNA che è presente come contaminazione nei vaccini a mRNA può inserire anche nel nostro DNA cromosomico.

Mentre i primi due meccanismi sono insiti nella tecnologia e allo stato attuale delle conoscenze devono essere considerati un

Machine Translated by Google

evitabile, il terzo dovrebbe essere evitabile in linea di principio. Tuttavia, dati recenti mostrano che alti livelli di DNA contaminante sono presenti almeno in alcuni lotti di produzione dei vaccini a mRNA di Pfizer e Moderna (vedere la sezione 6.3).

6.1 Genotossicità dei lipidi cationici sintetici

Abbiamo discusso nella Sezione 5.3.3 che i lipidi cationici possono indurre specie reattive dell'ossigeno (ROS), che a loro volta possono causare danni al DNA. Potremmo chiederci se esiste un valore soglia al di sotto del quale l'uso di tali agenti sarebbe perfettamente sicuro. Non abbiamo prove dirette per rispondere a questa domanda. Tuttavia, l'esempio delle radiazioni ionizzanti, i cui effetti sono anch'essi mediati dai ROS, suggerisce che non esiste una soglia di sicurezza. L'esposizione prenatale anche alle basse dosi di radiazioni utilizzate nella diagnostica a raggi X causerà un aumento misurabile dell'incidenza del cancro infantile e della leucemia. Segnalato per la prima volta nel 1956 da Stewart et al. [227],1 questa scoperta ha inizialmente incontrato un diffuso scetticismo, ma è stata successivamente confermata in due studi indipendenti su larga scala nel Regno Unito [228] e negli Stati Uniti [229]. Sebbene l'entità esatta del rischio rimanga oggetto di dibattito, è generalmente considerata elevata come nella prima decade dopo la nascita, che è il periodo più sensibile della vita extrauterina [230]. Anche se il rischio di cancro aggiustato per la dose delle radiazioni ionizzanti diminuisce con l'aumentare dell'età, non scenderà a zero. Lo stesso deve essere previsto con danni al DNA causati da agenti chimici, inclusi i lipidi cationici.

Ma ci sono prove effettive di danni al DNA causati dai lipidi contenuti nei vaccini mRNA COVID-19? Secondo il rapporto di valutazione dell'EMA sul vaccino Pfizer/BioNTech [60], questo produttore non ha fornito alcun dato sperimentale sulla potenziale citotossicità della loro miscela lipidica (e l'EMA ha commesso un grave errore nel lasciarglielo fare). Al contrario, Moderna, nella sua domanda all'EMA, ha fornito alcuni dati da esperimenti sugli animali.
Questi dati riguardavano gli eritrociti (globuli rossi, globuli rossi) policromatici *e* quelli con *micronuclei.*

6.1.1 Aumento dell'abbondanza di globuli rossi policromatici. I globuli rossi policromatici sono quelli che hanno appena terminato la loro differenziazione all'interno del midollo osseo e, come fase finale di tale maturazi

1Le dosi di raggi X utilizzate nella diagnostica per immagini all'epoca erano considerevolmente più elevate di quelle in uso oggi, ma tuttavia molto inferiori a quelle richieste allora e ora nell'irradiazione terapeutica.

Machine Translated by Google

hanno espulso i loro nuclei cellulari. In questa fase, conservano ancora il loro RNA ribosomiale all'interno del citosol, che li fa apparire bluastri anziché rossi nella colorazione di Giemsa; quest'ultimo è un metodo di routine utilizzato per differenziare i tipi di cellule negli strisci di sangue.

I cambiamenti nella percentuale di globuli rossi che sono policromatici indicano cambiamenti nella cinetica di maturazione degli eritrociti. Gli agenti genotossici possono diminuire [231] o aumentare [232] questo parametro. Negli animali esposti a un vaccino modello che conteneva SM-102, il lipide cationico proprietario dell'azienda , Moderna ha riscontrato un livello significativamente ridotto di globuli rossi policromatici [58, p. 50]. Tuttavia, questo effetto è stato osservato solo nei ratti maschi. Questa inaspettata differenza di genere mette in dubbio il potere statistico dello studio di Moderna.

6.1.2 Aumento dell'abbondanza di micronuclei. Usando un mRNA modello diverso ma ancora una volta la stessa miscela lipidica che include SM-102, Moderna ha scoperto [58, p. 50]

> *aumenti statisticamente significativi di eritrociti micronucleati . . . in entrambi i sessi.*

Un cosiddetto micronucleo è un frammento cromosomico che è sorto a causa di un danno cromosomico all'interno di una cellula precursore dei globuli rossi e che è stato poi lasciato nel citoplasma quando il nucleo principale è stato espulso [232, 233]. Il conteggio dei globuli rossi con i micronuclei è un test semplice e ampiamente utilizzato per la rilevazione della genotossicità in vivo [233

Il rapporto dell'EMA sul vaccino Moderna cita uno studio presentato dall'azienda che propone che l'aumento osservato di micronuclei nei globuli rossi potrebbe essere dovuto non alla genotossicità, ma piuttosto all'ostacolo alla rimozione di queste cellule dal flusso sanguigno. Questa eliminazione impedita a sua volta è attribuita alla tossicità del vaccino per la milza, l' organo responsabile della scomposizione dei globuli rossi danneggiati o scaduti. Tuttavia, nessuna prova di questa tesi piuttosto sfacciata viene mostrata; e il rapporto dell'EMA afferma inoltre che

> *un forte aumento degli eventi iniziali molecolari. . . è stato osservato 48 ore dopo la somministrazione finale nel gruppo con la dose più alta nei ratti maschi.*

Sebbene non vengano forniti dettagli sull'esatta natura dell'evento osservato , la frase "aumento degli eventi iniziali molecolari" suggerisce chiaramente un aumento effettivo del tasso di formazione di cellule geneticamente danneggiate, piuttosto che semplicemente una diminuzione della loro

Machine Translated by Google

6.1.3 Conclusione. Sebbene la descrizione disponibile dei risultati sperimentali di Moderna sia piuttosto incompleta, suggerisce fortemente che il lipide SM-102 contenuto nel vaccino COVID-19 dell'azienda causi effettivamente danni al DNA. Ciò concorda con le precedenti osservazioni sulla genotossicità associata ai liposomi contenenti lipidi cationici simili, riviste ad esempio da Inglut et al. [234]. A meno che non venga fornita una prova positiva del contrario, dobbiamo presumere lo stesso con il lipide ALC-0315 strutturalmente simile di Pfizer.

Sottolineiamo ancora una volta che qualsiasi forma di genotossicità, a qualsiasi dose, implica un certo rischio di cancro e leucemia. Pertanto, la prospettiva di "colpi di richiamo" COVID ripetuti frequentemente, nonché di estendere la tecnologia dell'mRNA ai vaccini contro altri agenti patogeni o malattie non infettive, evoca un rischio significativo per la salute pubblica.

6.2 Trascrizione inversa di sequenze di mRNA di vaccino in DNA

Il secondo grande rischio di genotossicità posto dai vaccini mRNA deriva dal componente mRNA stesso. In relazione alle autorizzazioni all'uso di emergenza per i vaccini mRNA COVID-19, questo rischio è stato del tutto ignorato dall'EMA e da altri regolatori. Diverrà comunque chiaro in seguito che questo approccio sprezzante era scientificamente ingiustificato.

6.2.1 I rischi di genotossicità dell'RNA ricombinante sono stati respinti sulla base di dati scientifici obsoleti. Nel rapporto di valutazione dell'EMA sul vaccino Pfizer, troviamo la seguente breve dichiarazione [60, p. 50]

> *Non sono stati forniti studi di genotossicità. Questo è accettabile in quanto i componenti della formulazione del vaccino sono lipidi e RNA che non dovrebbero avere potenziale genotossico.*

Apparentemente, gli esperti dell'EMA avevano l'impressione che l'RNA in generale non avrebbe influenzato l'integrità del genoma della cellula ospite. La prima eccezione a questa regola è nota dal 1970, quando si scoprì che i retrovirus oncogeni portavano un'attività *di trascrittasi inversa* . Questo enzima copierà il genoma dell'RNA virale nel DNA, che poi si inserisce nel genoma della cellula ospite [235, 236]. La consapevolezza che le stesse cellule eucariotiche hanno attività di trascrittasi inversa simili è arrivata diversi anni dopo [237], ma difficilmente potrebbe essere considerata una novità nel 2020.

Machine Translated by Google

6.2.2 Inserimento genomico di virus a RNA attraverso attività cellulari di trascrittasi inversa. I primi studi per dimostrare l'inserzione cromosomica di sequenze di DNA di mammifero derivate da un virus a RNA che *non* era un retrovirus sono stati riportati da Klenerman et al. [238] nel 1997. Il virus in questione era Lymphocytic Choriomenin gitis Virus, che infetta i topi. Poiché questo virus non codifica di per sé un enzima trascrittasi inversa, ne consegue che le copie parziali di DNA osservate del genoma dell'RNA virale dovevano essere state create attraverso la trascrizione inversa da parte di enzimi cellulari. Il meccanismo molecolare è stato successivamente chiarito in dettaglio dagli scienziati dello stesso laboratorio [239]. Si è scoperto che un *retrotrasposone* aveva compiuto sia la trascrizione inversa dell'RNA virale sia l'inserimento della copia del DNA nel genoma cellulare.

6.2.3 Il ruolo biologico dei retrotrasposoni cellulari. I posoni retrotrans sono elementi genetici mobili nel genoma cellulare che codificano l'intero apparato proteico per generare copie aggiuntive di se stessi. Il più delle volte, è l'mRNA del retrotrasposone stesso che finisce per essere ricopiato nel DNA e inserito. Tuttavia, le proteine del retrotrasposone possono occasionalmente subire un cambio *di stampo :* possono perdere il proprio stampo di mRNA e raccogliere invece un'altra molecola di RNA, che subirà quindi la trascrizione inversa nel DNA e verrà inserita nel genoma cellulare (Figura 6.1).

Esistono diverse famiglie omologhe di retrotrasposoni, di cui nell'uomo la più attiva e importante è la famiglia LINE-1 [240-242]. Poiché la posizione di nuovi inserimenti all'interno del genoma è in gran parte casuale [243], gli esiti biologici sono piuttosto vari. Se l'inserimento avviene all'interno di un gene funzionale, quel gene può essere interrotto; se l'inserzione avviene in prossimità di un gene funzionale, allora l'attività di quest'ultimo può essere regolata verso l'alto o verso il basso (vedi Sezione 6.4.2). A seconda del ruolo specifico del gene interessato, il comportamento della cellula può essere modificato e possono verificarsi tumori o altre malattie [244, 245].

Mentre la loro attività varia tra i tipi e gli stati funzionali delle cellule del nostro corpo, è interessante notare che i retrotrasposoni sono attivi sia nelle cellule in divisione che in quelle non in divisione [246] e anche negli ovociti [247]. Dobbiamo quindi aspettarci che gli RNA virali o altri RNA estranei possano essere inseriti dai retrotrasposoni nei genomi non solo delle cellule somatiche, e quindi potenzialmente causare il cancro, ma anche delle cellule germinali, e quindi propagarsi all'interno della popolazione umana.

Machine Translated by Google

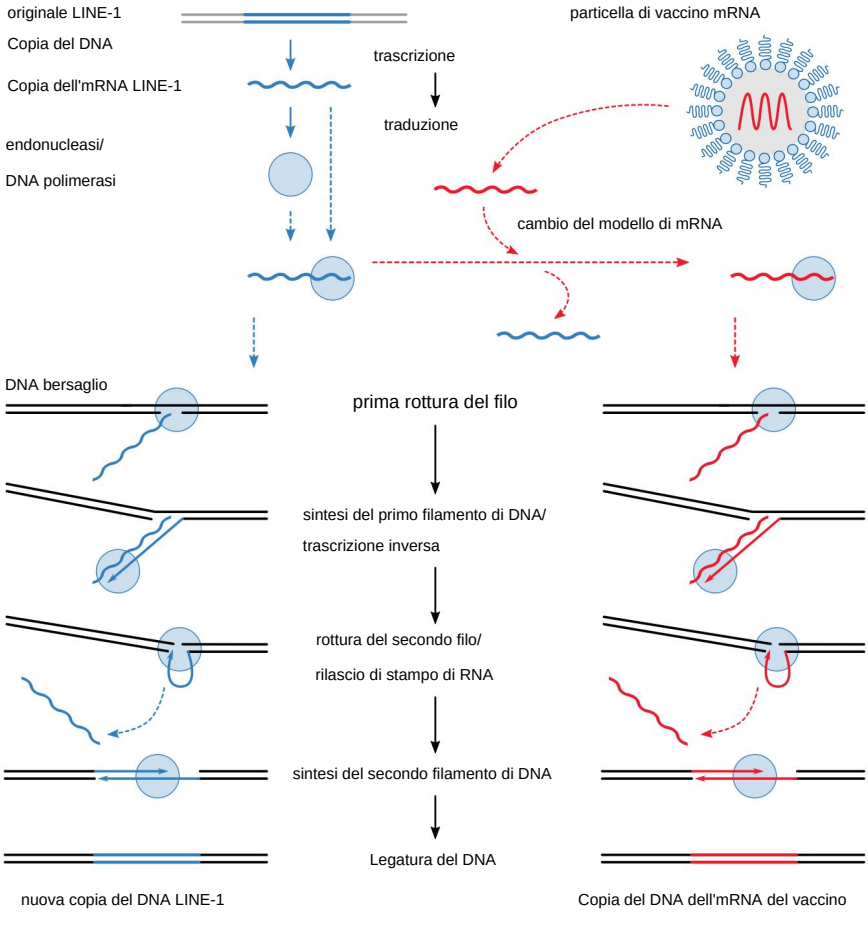

Figura 6.1 Come il retrotrasposone LINE-1 può copiare l'mRNA di un vaccino nel DNA e inserirlo nel genoma della cellula ospite. Il processo inizia con la trascrizione di un'istanza LINE-1 esistente in una copia di mRNA. La traduzione di questo mRNA produce due proteine, una delle quali è un'endonucleasi /DNA polimerasi bifunzionale, cioè può sia tagliare il DNA che sintetizzarlo. Questa molecola si lega all'mRNA LINE-1 e quindi trova un nuovo sito bersaglio del DNA. Scinde il primo filamento di DNA. Attraverso la trascrizione inversa, estende quindi una delle estremità libere con una copia del DNA dell'mRNA. Una volta completato questo passaggio, il secondo filamento del DNA bersaglio viene scisso e il secondo filamento della nuova copia LINE-1 viene sintetizzato lungo il primo. Il processo può essere usurpato nella fase iniziale da un'altra molecola di mRNA, come un mRNA di un vaccino, che rimuove l' mRNA LINE-1 dalla sua endonucleasi/ polimerasi. Tale cambio di stampo produrrà una copia di DNA inserita dell'RNA sostituto.

Machine Translated by Google

6.2.4 Sequenze di DNA genomico derivate da virus a RNA non retrovirali. Hanno una moltitudine di virus a RNA diversi dai retrovirus dato origine a copie parziali di DNA trovate nei genomi di mammiferi e altri vertebrati [248-251]. Risultati simili sono stati fatti in altri organismi eucarioti come funghi, piante e protozoi [252-254]. Tutte queste sequenze derivate da virus devono essere sorte attraverso una sorta di meccanismo di retrotrasposizione, che conferma chiaramente il punto precedente che la retrotrasposizione può verificarsi nelle cellule germinali di tutte queste specie.

Mentre tutte le osservazioni qui citate riguardano sequenze derivate da virus a RNA, la retrotrasposizione mediante LINE-1 non è sequenza-specifica [255], e non c'è mai stata alcuna ragione per escludere la possibilità che altre sequenze di RNA, come ad esempio quelle del Pfizer o i vaccini Moderna mRNA, sarebbero soggetti allo stesso meccanismo.

6.2.5 Inserimento genomico di sequenze SARS-CoV-2 in cellule infette. Già nel 2021 è stato dimostrato che copie parziali di DNA dell'RNA genomico del virus SARS-CoV-2 possono inserirsi nel DNA cellulare di cellule infette, sia in coltura cellulare che in pazienti infettati dal virus [256]. Anche se questo non si riferisce direttamente ai vaccini a mRNA, mostra che le sequenze di RNA derivate da SARS-CoV-2 non sono esenti dal meccanismo generale. Inoltre, questo studio ha dimostrato che l'inserimento era mediato dai retrotrasposoni LINE-1.

6.2.6 Rilevazione di copie del DNA del gene spike nelle cellule esposte al vaccino. Di rilevanza ancora maggiore e più immediata è il recente studio di Aldén et al. [257] su una linea di cellule epatiche di derivazione umana, che hanno esposto al vaccino Pfizer. Gli autori hanno rilevato copie di DNA del gene della proteina spike all'interno di quelle cellule (vedi Figura 6.2), che hanno preso come prova della trascrizione inversa. I risultati riportati in questo studio iniziale suggeriscono ma non dimostrano rigorosamente la partecipazione di LINE-1 a questo apparente evento di retrotrasposizione. Tuttavia, tutti i retrotrasposoni attivi all'interno del genoma umano appartengono alla cosiddetta classe *non-LTR* [258], con la quale la trascrizione inversa dell'RNA nel DNA è indissolubilmente legata al suo inserimento nel DNA, come illustrato per LINE -1 nella figura 6.1. Pertanto, sebbene non possiamo essere assolutamente certi che la copia del DNA della sequenza vaccinale sia stata effettivamente generata dalla LINE-1, questa domanda non è cruciale: se accettiamo che le copie del DNA siano state generate mediante trascrizione inversa, allora dobbiamo anche presumere che esse è stato contemporaneamente inserito nel genor

Machine Translated by Google

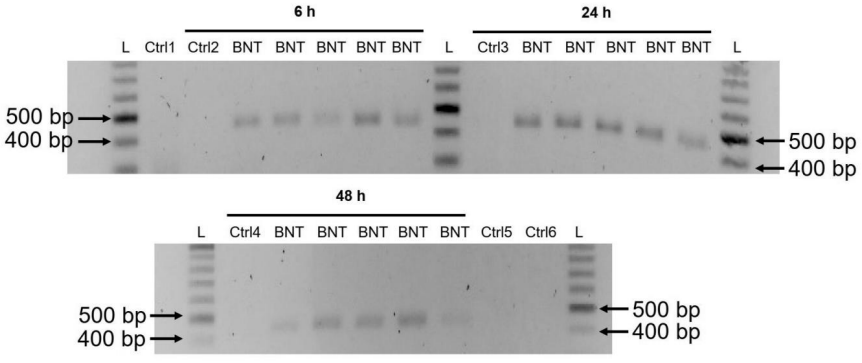

Figura 6.2 Rilevamento di copie del gene della proteina spike codificato dal vaccino Pfizer all'interno del DNA cellulare di una linea cellulare epatica umana (tratto dalla Figura 5 in [257]). Le cellule sono state esposte al vaccino per i periodi di tempo indicati. Il DNA cellulare è stato quindi isolato e le copie del DNA dell'mRNA del vaccino sono state rilevate mediante amplificazione PCR di un frammento di 444 paia di basi (bp) di lunghezza. Tutti i campioni etichettati con "BNT" erano stati trattati con il vaccino. Ognuno di loro mostra a Prodotto PCR della lunghezza attesa, come risulta evidente dal confronto con uno standard di lunghezza del frammento di DNA ("L"). I campioni etichettati con 'Ctrl n' erano controlli: Ctrl 1–4 conteneva DNA da cellule non incubate con vaccino, Ctrl 5 conteneva RNA (non DNA) da cellule trattate con vaccino e Ctrl 6 lo stesso ma ulteriormente trattato con RNAse, quale fase è stato eseguito anche nella purificazione dei campioni di DNA. Come previsto, nessuno dei campioni di controllo produce il prodotto PC

6.2.7 Il rilevamento del DNA intracellulare che codifica per la proteina spike non distingue tra retrotrasposizione e trasfezione diretta.

Dobbiamo, tuttavia, notare un avvertimento importante con l'interpretazione dello studio di Aldén et al.: non considera la possibilità che le copie del DNA che sono state rilevate nelle cellule *fossero contenute nel vaccino in quanto tale,* e che la loro comparsa all'interno le cellule riflettevano semplicemente l'assorbimento cellulare ("trasfezione") di tali copie di DNA preesistenti. Se il lotto di vaccino utilizzato nello studio di Aldén conteneva davvero tale DNA contaminante, molto probabilmente il suo assorbimento nelle cellule sarebbe stato facilitato dalle nanoparticelle lipidiche allo stesso modo di quello dell'mRNA. I risultati riportati di recente indicano che questa possibilità deve essere presa sul serio (vedere la sezione 6.3).

6.2.8 Conclusione. Mentre i risultati riportati finora con i vaccini a mRNA COVID 19 non dimostrano in modo definitivo la trascrizione inversa dell'mRNA del vaccino e il suo inserimento genomico in vivo, ci sono prove circostanziali sufficienti per dimostrare che questo rischio non può essere escluso

Machine Translated by Google

di mano. Quest'ultimo si applica anche a tutti i futuri vaccini a mRNA diretti contro altri microbi patogeni.

6.3 DNA plasmidico contaminante nell'mRNA di Pfizer e Moderna vaccini

Sebbene l'mRNA stesso ei lipidi cationici siano ingredienti necessari di qualsiasi vaccino a mRNA, tale vaccino dovrebbe idealmente essere privo di qualsiasi DNA contaminante. Tuttavia, il DNA è necessario nella produzione su larga scala dell'mRNA del vaccino. Con i vaccini COVID 19 di Pfizer e Moderna , una copia del DNA del gene della proteina spike funge da modello per la sintesi enzimatica dell'mRNA, che viene effettuata da una RNA polimerasi derivata dal batteriofago T7 di *E. coli .* Questa copia di DNA è trasportata su un *plasmide,* cioè una molecola di DNA a forma di anello che è in grado di persistere e moltiplicarsi all'interno delle cellule batteriche. Grandi quantità di DNA plasmidico possono essere facilmente ottenute da colture liquide di batteri che contengono il plasmide in questione.

Poiché il DNA è chimicamente abbastanza simile all'RNA, le miscele lipidiche che racchiudono l'mRNA faranno lo stesso con le molecole di DNA. Pertanto, per prevenire la contaminazione di un vaccino a mRNA con il DNA stampo utilizzato per la sua produzione, è necessario rimuovere il DNA prima che l'mRNA si combini con i lipidi. Ciò è possibile in linea di principio, ma i metodi di purificazione utilizzati da Pfizer e Moderna sembrano essere stati molto inaffidabili. Da notare che l'EMA ha criticato entrambe le società per non aver dimostrato in modo soddisfacente l'efficacia delle loro fasi di purificazione [58, 60], ma ha comunque raccomandato che sia concessa l'autorizzazione a entrambi i produttori, senza averli costretti a porre rimedio a questa situazione. Inoltre, sembra che una volta iniziata la produzione del vaccino, nessun dato di controllo della qualità del processo relativo al contenuto di DNA residuo nei vaccini a mRNA sia mai stato richiesto o presentato dai produttori all'EMA e ad altri regolatori; o almeno tali dati non sono di dominio pubblico.

Alla luce di quanto sopra, non si potrebbe essere troppo sorpresi di scoprire che il contenuto di DNA del vaccino a mRNA ha superato il limite fissato dall'EMA, vale a dire che il DNA non dovrebbe costituire più di 1 parte su 3030 del totale degli acidi nucleici contenuti nel i vaccini. Ma l'enorme quantità di DNA in eccesso contenuta in alcuni dei lotti di vaccino è comunque sbalorditiva. Kevin McKernan, un noto biologo molecolare e pioniere dei metodi di sequenziamento del DNA, ha scoperto che alcuni lotti erano contaminati fino al 20-35% di plasmide residuo.

Machine Translated by Google

DNA [225], il che significa che il limite arbitrario dell'EMA è stato superato di circa 1000 volte.

I rischi biologici e medici posti da questa contaminazione sono stati discussi in dettaglio altrove [259]. Sono essenzialmente gli stessi di quelli implicati dalla trascrizione inversa e dall'inserimento dell'mRNA stesso; pertanto, entrambi saranno discussi in parallelo di seguito. Sottolineiamo ancora una volta che questa contaminazione dovrebbe essere evitabile in linea di principio e che potrebbe effettivamente essere evitata con i futuri vaccini a mRNA contro altri virus o microbi patogeni. Tuttavia, la sua presenza sia nei prodotti di Pfizer che in quelli di Moderna suggerisce che attualmente il problema non è stato risolto in modo efficace rispetto alla produzione

6.4 Rischi noti e plausibili posti dalle copie del DNA di non-self geni

Le sezioni 6.2 e 6.3 di cui sopra implicano che le cellule che hanno assorbito particelle di vaccino mRNA potrebbero dover lottare non solo con l'mRNA stesso, ma anche con copie di DNA del gene non-self codificato dal vaccino, che nel caso dell'mRNA COVID-19 vaccini significa il gene della proteina spike. Come abbiamo visto, tali copie di DNA possono originarsi attraverso la trascrizione inversa all'interno della cellula, oppure possono essere già contenute come contaminazioni legate al processo all'interno del vaccino stesso.

6.4.1 Integrazione cromosomica del gene non self. Il meccanismo mediante il quale le copie dell'mRNA possono essere copiate nel DNA e contemporaneamente inserite nel DNA cromosomico delle nostre cellule è stato discusso nella Sezione 6.2.3. Il DNA plasmidico può inserirsi anche nel DNA cromosomico [260], e questo effetto è stato ampiamente sfruttato nella generazione di cellule e organismi transgenici. Più comunemente, tuttavia, il DNA plasmidico che è stato assorbito da una cellula del corpo persisterà all'interno di quella cellula in modo indipendente e spesso viene perso quando la cellula si divide. Tuttavia, considerando che un numero molto elevato di persone ha ricevuto vaccini a mRNA, apparentemente contaminati da quantità significative di DNA plasmidico, si deve presumere che gli eventi di inserimento si siano verificati almeno in alcuni casi (vedere anche la Sezione 6.4.2.3 di seguito).

6.4.2 Conseguenze biologiche dell'inserimento del DNA. Con LINE-1 [243] e molto probabilmente anche con altri retrotrasposoni, le inserzioni di DNA apparentemente si verificano in posizioni casuali, ma si verificheranno preferenzialmente all'interno o vicino a geni trascrizionalmente attivi, poiché il DNA di geni inattivi sarà strettamente impacchettato in complessi con istone protei

Machine Translated by Google

quindi poco accessibile. Anche l'inserimento del DNA plasmidico sembra avvenire in siti casuali [261, 262]. Tali eventi di inserimento di rancom possono produrre diversi effetti funzionali sul genoma della cellula ospite.

6.4.2.1 Inattivazione genica. L'inserimento può avvenire all'interno di un gene e interromperlo. Ciò può portare alla perdita di importanti prodotti genici cellulari (cioè proteine) e quindi, potenzialmente, allo sviluppo di malattie incluso il cancro [244, 245]. L'inserimento può anche essere accompagnato dalla delezione di grandi frammenti genici [263].

6.4.2.2 Regolazione genica. I meccanismi di regolazione trascrizionale ed epigenetica possono essere influenzati, modulando così i livelli di espressione proteica verso l'alto o verso il basso con risultati imprevedibili e indesiderati. Gli effetti regolatori indiretti possono influenzare anche geni distanti localizzati su altri cromosomi, mediati dalla metilazione del DNA alterata [264].

6.4.2.3 Attivazione di oncogeni. Questo è un caso particolare del punto precedente, ma è abbastanza importante da essere evidenziato separatamente. L'insorgenza di tumori maligni attraverso l'integrazione del DNA e l'attivazione di geni che promuovono il cancro (oncogeni) è stata dimostrata in studi clinici con un vettore retrovirale per il trattamento genetico di bambini con SCID-X1 (grave immunodeficienza combinata) [265]. Questi tumori maligni diventeranno tipicamente manifesti solo diversi anni dopo il completamento del trattamento [266]. Pertanto, per una valida analisi rischio-beneficio , la sorveglianza a lungo termine dei possibili effetti genotossici dell'integrazione cromosomica è assolutamente indispensabile sia negli studi preclinici che clinici.

I vettori retrovirali sono appositamente progettati per un'integrazione efficiente nel genoma della cellula ospite, poiché solo tale integrazione stabile riparerà in modo permanente il difetto genetico in questione. Con i vettori plasmidici, la velocità di inserimento sarà tipicamente inferiore di diversi ordini di grand Tuttavia, l'inserzione cromosomica del DNA plasmidico è stata dimostrata in vivo [262]. In quest'ultimo studio, l'iniezione intramuscolare del DNA plasmidico è stata seguita dall'elettroporazione. Sebbene l'elettroporazione abbia aumentato l'assorbimento cellulare del DNA iniettato rispetto all'iniezione del solo DNA "nudo", è stato probabilmente molto meno efficace a questo proposito rispetto alle nanoparticelle lipidiche contenute in un vaccino a mRNA . Di conseguenza, dobbiamo aspettarci una certa integrazione cromosomica del DNA plasmidico contaminante in vivo, all'interno delle cellule del nostro stesso corpo.

Machine Translated by Google

6.4.3 Il DNA plasmidico può immortalizzare colture cellulari. Quando le cellule vengono isolate da un organo umano o animale sano e cresciute in coltura cellulare , si dividono per un numero limitato di generazioni e poi muoiono. Al contrario, le cellule derivate da tumori maligni e leucemie possono essere propagate indefinitamente. Un cambiamento simile a quello che trasforma le cellule del corpo sane in cellule cancerose può verificarsi anche nelle cellule in coltura, che vengono così immortalizzate e tipicamente perdono anche alcune caratteristiche che sono caratteristiche del loro tessuto di origine. Questa *trasformazione* è più facilmente indotta infettandoli con virus oncogeni. Tuttavia, in alcuni casi è stato riportato che si verifica anche con plasmidi che non contengono alcuna attività oncogenica specifica [267, 268]. Questi casi devono derivare dalla rottura o dalla disregolazione dei geni cellulari coinvolti nel controllo della proliferazione. Ci si deve aspettare che eventi molecolari simili a quelli alla base di tale interruzione si verifichino anche con il DNA derivato dal vaccino all'interno delle cellule del nostro corpo. Quindi, in conclusione, all'interno di una popolazione vaccinata sufficientemente ampia, il rischio di malignità dovuto all'inserimento di DNA derivato dal vaccino nel DNA cro deve essere preso sul serio.

6.4.3.1 Espressione del gene inserito. L'integrazione del gene della proteina spike nella cellula ospite potrebbe portare alla sua espressione permanent Le conseguenze saranno discusse separatamente di seguito.

6.4.3.2 Integrazione della linea germinale. Abbiamo notato sopra che i dati sugli animali di Pfizer indicano un alto livello di accumulo di vaccino nelle ovaie (vedi Sezione 5.2.1). Inoltre, LINE-1 e altri retrotrasposoni sono attivi e causano eventi di inserzione genomica negli ovociti umani [247]. In combinazione, questi risultati indicano che le sequenze del gene mRNA possono essere integrate nel DNA degli ovociti e quindi nella linea germinale umana. Lo stesso è possibile con sequenze di DNA contaminanti contenute nei vaccini in quanto tali. Non si può escludere nemmeno l'inserimento nelle cellule germinali maschili , anche se nello studio sugli animali discusso nella sezione 5.2.1 l'accumulo di vaccino nei testicoli era significativamente inferiore rispetto alle ovaie.

Se ciò dovesse davvero accadere - se le cellule germinali degli individui vaccinati fossero rese transgeniche - allora il rischio di generare bambini transgenici non sarebbe limitato a questi individui, ma sarà necessariamente condiviso dai loro attuali o futuri coniugi. In effetti, un'intera generazione di futuri genitori sarà esposta a questo rischio.

Machine Translated by Google

6.4.4 Espressione persistente dell'antigene estraneo. Mentre l' mRNA del vaccino da solo sarà sufficiente per guidare l'espressione dell'antigene codificato , questa espressione dovrebbe essere di breve durata. I dati in vitro suggeriscono che la modifica con metil-pseudouridina non estende significativamente la durata di tale espressione, anche se aumenta sostanzialmente la quantità dell'antigene codificato prodotto mentre l' mRNA persiste [56, 57].

Il DNA, compreso il DNA ricombinante estraneo, ha una durata molto più lunga dell'mRNA. È stato scoperto che i plasmidi ingegnerizzati per esprimere il fattore IX della coagulazione (una proteina plasmatica) persistono nelle cellule epatiche di animali sperimentali a livelli stabili fino a 1,5 anni [269, 270], che è stata l'intera durata di quegli esperimenti. Da notare che questa espressione *non* richiede l'integrazione di quei plasmidi nel DNA cellulare; i plasmidi tendono a persistere all'interno della cellula finché questa non si divide, sebbene possano perdersi rapidamente una volta indotta la divisione cellulare [271].

C'è qualche motivo per presumere che l'espressione guidata dal plasmide si sia verificata con i vaccini mRNA COVID-19 attualmente utilizzati? Abbiamo notato in precedenza che la trascrizione in vitro utilizzata nella produzione di questi vaccini viene effettuata con la T7 RNA polimerasi. La trascrizione viene avviata quando questa polimerasi si lega a un *promotore T7 affine,* un motivo della sequenza del DNA che viene riconosciuto e attivato dalla polimerasi.
Nelle cellule del nostro corpo, la sintesi dell'mRNA viene effettuata da un enzima diverso (RNA polimerasi II). Tuttavia, è stato confermato sperimentalmente che il promotore T7 si lega anche a questo enzima cellulare e che questo provoca la trascrizione all'interno delle cellule di mammifero [272].

Un'altra linea di evidenza riguarda la durata dell'espressione della proteina spike osservata dopo la vaccinazione. È chiaro da molteplici studi su individui vaccinati che sia la stessa proteina spike che gli acidi nucleici che la codificano possono essere rilevati, nel flusso sanguigno e in vari organi, per settimane e persino mesi dopo l'iniezione (vedi Sezione 5.2.3.1). Questa discrepanza tra studi in vitro e in vivo è stata finora difficile da comprendere. La persistenza a lungo termine del DNA plasmidico e l'espressione della proteina spike da esso, offre una spiegazione plausibile per questi risultati.

L'espressione a lungo termine è possibile anche con DNA derivato da plasmidi che è stato inserito cromosomicamente. Anche la trascrizione inversa e l'inserzione cromosomica dell'mRNA potrebbero dar luogo a un'espressione persistente . Si noti, tuttavia, che l'mRNA *non* contiene una copia d

Machine Translated by Google

promotore, o qualsiasi altro promotore che potrebbe guidare la trascrizione di una copia del DNA. Quindi, in questo caso, il promotore dovrebbe essere fornito dal DNA cromosomico in prossimità del gene inserito. Sebbene ciò non sia impossibile, sembra meno probabile che si verifichi nella pratica rispetto all'espressione da una copia contaminante del DNA contenuta nel vaccino.

Nel Capitolo 4, abbiamo visto che l'espressione della proteina spike è correlata con l'infiammazione distruttiva di tipo autoimmune contro le cellule ei tessuti in questione. L'espressione prolungata della proteina spike guidata dalle copie del DNA del gene prolungherebbe quindi la durata e aumenterebbe gli effetti distruttivi cumulativi di tale infiammazione.

Machine Translated by Google

7. Epidemiologia del vaccino mRNA COVID-19 avverso Eventi

Margot DesBois, BA e Brian S. Hooker, Ph.D.1

7.1 Introduzione

La FDA ha autorizzato per la prima volta l'uso dei vaccini mRNA SARS-CoV-2 con l'autorizzazione all'uso di emergenza nel dicembre 2020 [273]. Tra allora e dicembre 2022, oltre 650 milioni di dosi di vaccini mRNA COVID-19 sono state somministrate negli Stati Uniti e quasi 13 miliardi in tutto il mondo [274]. Dal lancio di questo programma di vaccinazione, individui e operatori sanitari hanno segnalato milioni di eventi avversi a seguito della vaccinazione con i nuovi vaccini Pfizer-BioNTech e Moderna mRNA COVID-19. Nonostante le ripetute agenzie sanitarie governative affermino che questi vaccini sono sicuri praticamente per tutti i bambini e gli adulti, numerosi studi epidemiologici rivelano un aumento significativo dell'incidenza di gravi problemi di salute a seguito di queste iniezioni negli Stati Uniti e in tutto il mondo. Questa ricerca peer-reviewed include analisi di dati di studi clinici, dati di sorveglianza passiva e dati di coorte prospettici e retrospettivi, molti dei quali confrontano direttamente gruppi vaccinati e non vaccinati. Le popolazioni di studio includono partecipanti a studi randomizzati, pazienti ospedalieri, iscritti all'assistenza sanitaria del governo e volontari pubblici, provenienti da database cittadini, del sistema sanitario, nazionali e internazionali.

7.2 Eventi avversi generali, eventi avversi gravi, decesso, ospedalizzazione, eventi potenzialmente letali

7.2.1 Analisi dei dati degli studi clinici. Diversi gruppi di ricerca hanno analizzato i dati degli studi randomizzati controllati con placebo per entrambi

1Margot DesBois è Science Fellow presso Children's Health Defense. Brian Hooker è Professore di Biologia alla Simpson University e Chief Scientific Officer presso Children's Health Defense.

Machine Translated by Google

i vaccini Pfizer BNT162b2 e Moderna mRNA-1273 SARS-CoV-2 mRNA e hanno riscontrato incidenze significativamente più elevate di eventi avversi nei gruppi vaccinati rispetto ai gruppi non vaccinati.

Cheng et al. ha esaminato più fonti di letteratura per valutare i dati degli studi clinici di fase III sui diversi vaccini COVID-19 [275]. Nella loro analisi di otto studi, sette vaccini COVID-19 e oltre 150.000 soggetti, hanno scoperto che i vaccini mRNA hanno mostrato il più alto rischio di eventi avversi rispetto ai controlli non vaccinati, con 1,83 volte (IC 95% 1,80-1,86) e 2,16 volte (95% CI 2,11-2,20) aumento del rischio di un evento avverso dopo la prima e la seconda dose, rispettivamente.

Gli investigatori Kouhpayeh e Ansari hanno anche esaminato i dati degli studi clinici pubblicati, inclusi cinque studi sui vaccini mRNA comprendenti quasi 60.000 soggetti ciascuno nel gruppo vaccino e di controllo [276]. Hanno scoperto che la somministrazione di vaccini a mRNA era associata a un rischio 1,53 volte maggiore (IC 95% 1,08-2,16) di eventi avversi sistemici rispetto ai gruppi non vaccinati. I tipi più comuni di reazioni sistemiche riportate sono stati febbre, affaticamento e mal di testa.

Fraimann et al. ha valutato gli eventi avversi gravi (SAE) e gli eventi avversi gravi di particolare interesse (AESI) nei dati degli studi clinici di fase III per i vaccini Pfizer BNT162b2 e Moderna mRNA-1273 [277]. Hanno utilizzato i SAE elencati all'interno di ogni studio e hanno derivato l'AESI da un elenco di priorità di eventi avversi creato dalla Brighton Collaboration e approvato dall'Organizzazione mondiale della sanità. Un SAE è stato definito come

> *decesso, pericolo di vita al momento dell'evento, ricovero ospedaliero o prolungamento del ricovero esistente, invalidità/ incapacità persistente o significativa, un'anomalia congenita/ difetto alla nascita o un evento clinicamente importante, sulla base del giudizio medico.*

Combinati, i due vaccini a mRNA sono stati associati a un eccesso di rischio di AESI di 12,5 per 10.000 vaccinati (95% CI 2,1-22,9). I partecipanti allo studio vaccinati con entrambi i vaccini avevano un rischio di AESI superiore del 43% rispetto ai controlli (rapporto di rischio 1,43; IC 95% da 1,07 a 1,92).

I partecipanti allo studio Pfizer che hanno ricevuto il vaccino hanno mostrato un rischio di SAE maggiore del 36% rispetto ai controlli (rapporto di rischio 1,36, 95% CI 1,02-1,83; differenza di rischio 18,0 per 10.000 vaccinati, 95% CI 1,2-34,9), in contrasto con la conclusione della FDA che gli SAE erano “equilibrati tra i trattamenti gruppi” [277, 278]. Le possibili ragioni di questa discrepanza includono l'uso da parte della FDA di una diversa popolazione di analisi e finestre di follow-up più brevi. Inoltre, mentre la FDA ha analizzato il numero totale di partecipanti

Machine Translated by Google

sperimentando qualsiasi SAE, Fraiman et al. hanno basato le loro analisi sul numero totale di SAE. In entrambi gli studi Pfizer e Moderna, Fraiman et al. ha scoperto che il più grande eccesso di rischio si è verificato nella categoria di Brighton dei disturbi della coagulazione.

Fraimann et al. ha anche completato una valutazione del rapporto rischio-beneficio di entrambi i vaccini e ha scoperto che il vaccino Pfizer BNT162b2 mostrava un rischio in eccesso di AESI grave di 10,1 per 10.000 vaccinati, prevenendo i ricoveri per COVID-19 di 2,3 per 10.000 vaccinati, rispetto al gruppo placebo. Il vaccino Moderna mRNA-1273 ha mostrato un eccesso di rischio di AESI grave di 15,1 per 10.000 vaccinati, prevenendo i ricoveri per COVID-19 in 6,4 per 10.000 vaccinati, rispetto al gruppo placebo [277].

7.2.2 Analisi dei dati di sorveglianza post-marketing. Gli investigatori hanno anche scoperto incidenze più elevate di alcuni eventi avversi attraverso l'analisi dei dati di farmacovigilanza raccolti nei mesi successivi al lancio dei vaccini al pubblico.

Uno studio prospettico sponsorizzato dalla FDA di Wong et al. valutati negli Stati Uniti Medicaid rivendica dati per oltre 30 milioni di pazienti di età pari o superiore a 65 anni da dicembre 2020 a gennaio 2022 [279]. I ricercatori hanno confrontato il numero osservato di 14 esiti diversi nei pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di un vaccino COVID-19 con un numero previsto basato sul tasso di base in una popolazione simile non vaccinata COVID-19 prima della pandemia. I test sequenziali settimanali hanno rivelato quattro esiti che hanno raggiunto la soglia per un segnale statistico dopo la vaccinazione Pfizer BNT162b2: embolia polmonare (PE; rate ratio 1,54; 1-28 giorni dopo la vaccinazione), infarto miocardico acuto (AMI; rate ratio 1,42; 1-28 giorni), coagulazione intravascolare disseminata (DIC; rate ratio 1,91; 1-28 giorni) e trombocitopenia immunitaria (ITP; rate ratio 1,44; 1-42 giorni). Dopo l'aggiustamento per la variazione mensile dei tassi di base, solo il rate ratio per PE soddisfaceva ancora la soglia statistica per un segnale [279].

Tra dicembre 2020 e dicembre 2022, il Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) ha ricevuto ed elaborato oltre 2,5 milioni di segnalazioni relative ai vaccini COVID-19, un tasso di segnalazione di circa 42 per 10.000 dosi [280, 281]. Questi includevano 40.883 segnalazioni di morte associate a un vaccino mRNA COVID-19, equivalenti a circa 6 morti per 100.000 dosi somministrate. Questo è più di 45 volte

Machine Translated by Google

Tabella 7.1 Rischi relativi di morte, reazioni pericolose per la vita (LTR) e ricovero ospedaliero associati a ciascuno dei quattro principali COVID-19 basati sui geni vaccini, rispetto a tutti i vaccini antinfluenzali combinati, per il periodo di tempo di Da dicembre 2020 a ottobre 2021. Dati dalla tabella 1 a Montano [282]. IL Il vaccino AstraZeneca non è stato utilizzato negli Stati Uniti e quindi manca dai dati VAERS.

Banca dati		EudraVigilanza			VAERS		
Gravità dell'evento		Ospedale	Morte	LTR	Ospedale	Morte	LTR
Vaccino contro il covid	AstraZeneca	68	135	89	—	—	—
	Janssen	33	49	35	364	289	242
	Moderna	97	108	96	403	201	195
	Pfizer	30	33	31	299	179	177
Tutti i vaccini COVID		43	56	46	345	197	190
Vaccini influenzali (riferimento)		1	1	1	1	1	1

il tasso di decessi riportato per tutti i vaccini antinfluenzali dal 1990 combinato.

Nella sua analisi dei dati di sorveglianza di EudraVigilance (The European Database of Suspected Adverse Drug Reactions) e VAERS dopo il lancio nel 2020 fino a ottobre 2021, Montano ha confrontato i tassi di eventi avversi rapporti per i vaccini COVID-19 a quelli per i vaccini antinfluenzali [282]. Lui stimato il numero totale di ciascun tipo di vaccino somministrato utilizzando dati sulla copertura vaccinale in Europa e negli Stati Uniti dall'European Center per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC), la statistica europea Office (Eurostat) e i Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie (CENTRO PER LA PREVENZIONE E IL CONTROLLO DELLE MALATTIE). Rapporti di morte, ricovero e reazioni pericolose per la vita per unità di vaccino COVID-19 (tra cui AstraZeneca, Janssen, Moderna e Pfizer) dato di gran lunga eclissato quelli per i vaccini antinfluenzali. In EudraVigilance e VAERS, rispettivamente, il numero di segnalazioni di morte erano 42,53 volte (IC 95% 33,49-54,01) e 345,42 volte (IC 95% 224,61-531,20) maggiore, il numero di denunce di ricovero è stato di 45,71 volte (95% CI 41,26-50,65) e 189,65 volte (95% CI 163,85-219,53) maggiore, e il numero di segnalazioni di reazioni pericolose per la vita è stato di 56,13 volte (95% CI 44,51-70,78) e 196,72 volte (95% CI 147,04-263,19) maggiore. La Tabella 7.1 riassume questi risultati.

Mentre tutti i vaccini COVID-19 hanno superato di gran lunga il rischio di effetti avversi eventi associati ai vaccini antinfluenzali, ci sono stati comunque alcune differenze tra loro. In EudraVigilance, Moderna vac-

Machine Translated by Google

cine da solo è stato associato a 2,99 volte (IC 95% 2,69-3,32) in più segnalazioni frequenti di morte, 2,77 volte (IC 95% 2,65-2,89) segnalazioni più frequenti di ospedalizzazione e 2,20 volte (IC 95% 2,02-2,39) segnalazione più frequente di reazioni pericolose per la vita rispetto al Janssen vaccino. Tuttavia, questa differenza pronunciata non era evidente in VAERS. I maggiori rischi relativi per i vaccini COVID-19 rispetto a sono stati trovati vaccini influenzali per reazioni allergiche, aritmie, eventi cardiovascolari generali, coagulazione, emorragie, reazioni, reazioni oculari, reazioni degli organi sessuali e trombosi.

7.2.3 Analisi di coorte vaccinati vs. non vaccinati. Altri ricercatori hanno riscontrato un aumento degli eventi avversi in un post-marketing clinico collocamento. Lo studio di coorte retrospettivo di Barda et al. ne includeva circa 800.000 abbinati pazienti vaccinati e non vaccinati da una grande sanità organizzazione in Israele. I loro risultati hanno mostrato che rispetto ai pazienti non vaccinati, i pazienti che ricevevano il vaccino Pfizer BNT162b2 tra Dicembre 2020 e maggio 2021 presentavano un rischio elevato di miocardite (rischio rapporto 3,24; IC 95% 1,55-12,44; differenza di rischio 2,7 eventi per 100.000 persone; 95% CI 1,0-4,6), linfoadenopatia (rapporto di rischio 2,43; 95% CI 2,05-2,78; differenza di rischio 78,4 eventi per 100.000 persone; IC 95% 64,1-89,3), appendicite (rapporto di rischio 1,40 IC 95% 1,02-2,01; differenza di rischio 5,0 eventi per 100.000 persone; 95% CI 0,3-9,9) e infezione da herpes zoster (rischio rapporto 1,43; IC 95% 1,20-1,73; differenza di rischio 15,8 eventi per 100.000 persone; IC 95% 8,2-24,2) [283].

7.2.4 Sommario. Ricercatori che studiano la portata degli eventi avversi dopo la vaccinazione con mRNA COVID-19 hanno riscontrato un aumento dell'incidenza di eventi avversi in genere; eventi avversi gravi, compresi i disturbi della coagulazione; embolia polmonare, infarto miocardico acuto, coagulazione intravascolare disseminata e trombocitopenia immunitaria in quelli di età pari o superiore a 65 anni; reazioni allergiche; aritmia; eventi cardiovascolari generali ; coagulazione; emorragie; reazioni gastrointestinali; reazioni oculari; reazioni degli organi sessuali; trombosi; miocardite; fenopatia linfatica , appendicite; infezione da herpes zoster; ricovero; reazioni pericolose per la vita; e la morte.

7.3 Eventi cardiaci

I problemi cardiaci infiammatori sono stati fortemente associati all'mRNA La vaccinazione COVID-19 in numerose analisi di sorveglianza passiva, sorveglianza attiva e dati di coorte del sistema sanitario.

Machine Translated by Google

7.3.1 Analisi dei dati di sorveglianza. La prima documentazione che collegava la mia ocardite ai vaccini mRNA COVID-19 si è verificata in uno studio del Dipartimento della Difesa degli Stati Uniti, pubblicato nel giugno 2021, che descriveva in dettaglio 23 casi nel personale del servizio militare statunitense tra gennaio e aprile 2021 [284]. Entro la settimana del 19 febbraio 2021, il VAERS aveva ricevuto segnalazioni di eventi avversi gravi sufficienti per implicare la miocardite nei giovani maschi come causalmente collegata ai vaccini COVID-19 con una confidenza superiore al 95% [285]. Nonostante queste prove disponibili di danno, il 10 maggio la FDA ha ampliato l'EUA per il vaccino Pfizer-BioNTech per includere i 14 milioni di americani di età compresa tra 12 e 15 anni [286]. Il CDC ha approvato e raccomandato il vaccino a questo gruppo Il 27 maggio, il CDC ha riconosciuto le risposte cardiache avverse alla vaccinazione , creando la pagina web "Myocarditis and Pericarditis Following mRNA COVID-19 Vaccination" sul suo sito web e dichiarando [288]:

> *Dall'aprile 2021, sono state aumentate le segnalazioni al Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) di casi di infiammazione del cuore.*

Tra dicembre 2020 e dicembre 2022, oltre 4.000 (~ 0,16%) delle segnalazioni VAERS presentate per i vaccini COVID-19 erano segnalazioni di miocardite, 100 volte più eventi per dose di vaccino rispetto all'influenza [280, 281].

L'analisi descrittiva di Oster et al. delle segnalazioni VAERS di miocardite dopo la vaccinazione con mRNA tra dicembre 2020 e agosto 2021 ha rilevato 1.626 segnalazioni che soddisfacevano la definizione di caso di miocardite [289]. Il rischio era più alto dopo la seconda dose nei maschi adolescenti di età compresa tra 16 e 17 anni (105,9 [95% CI 91,65-122,27] per milione di dosi del vaccino Pfizer BNT162b2), nei maschi adolescenti di età compresa tra 12 e 15 anni (70,7 [95% CI 61,88-81,11] per milione di dosi del vaccino Pfizer BNT162b2) e nei giovani uomini di età compresa tra 18 e 24 anni (52,4 [95% CI 45,56-60,33] e 56,3 [95% CI 47,08-67,34] per milione di dosi del vaccino Pfizer BNT162b2 e i vaccini Moderna mRNA-1273, rispettivamente). La Figura 7.1 mostra alcuni risultati chiave di questo studio.

Un'analisi VAERS di miocardite e pericardite a seguito di vaccinazione con qualsiasi vaccino COVID-19 di Li et al., utilizzando lo stesso periodo di osservazione (da dicembre 2020 ad agosto 2021), ha rilevato un tasso di incidenza inferiore di 5,98 casi per milione di dosi somministrate (95% CI 5.73-6.24) [2 Il tasso di incidenza è stato il più alto negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni, a 20,94 (95% CI 19,01-23,01) per milione di dosi. I rapporti erano di più

Machine Translated by Google

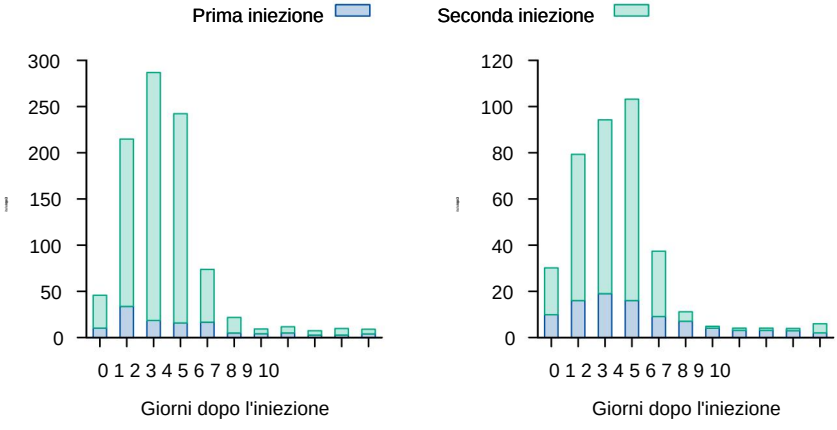

Figura 7.1 Casi di miocardite dopo vaccinazione mRNA COVID-19 segnalati al VAERS tra dicembre 2020 e agosto 2021, per giorno di insorgenza dopo la vaccinazione e produttore. Replot della Figura 2 in [289].

comune dopo la somministrazione della seconda dose di vaccini a mRNA rispetto alla prima. Complessivamente, rispetto a tutti gli altri vaccini nel VAERS, i due vaccini mRNA COVID-19 sono stati associati a maggiori probabilità di miocardite/pericardite, con odds ratio di 2,91 (IC 95% 2,21-3,83) per Moderna mRNA-1273 e 5,37 (95% CI 2,21-3,83) %CI 4,10–7,04) per Pfizer BNT162b2.

L'analisi di sorveglianza post-marketing di Straus et al. del database di sicurezza globale Moderna da dicembre 2020 a febbraio 2022 ha rivelato che i tassi di miocardite post-vaccinazione con il vaccino Moderna erano più alti per i maschi di età inferiore a 40 anni, in particolare quelli di età compresa tra 18 e 24 anni. anni (53,76 per 100.000 anni-persona), che era 3,10 volte superiore (IC 95% 2,68-3,58) rispetto a un tasso previsto da una stima dei dati basata sulla popolazione dal Premier Healthcare Database degli Stati Uniti [291].

Pfizer/BioNTech

L'analisi di coorte retrospettiva di Witberg et al. su oltre 2,5 milioni di pazienti vaccinati in un grande sistema sanitario israeliano ha rilevato che di coloro che avevano ricevuto almeno una dose del Pfizer BNT162b2 Vaccino a mRNA, l'incidenza stimata di miocardite era di 2,13 casi per 100.000 persone (95% CI 1,56-2,70) [292]. L'incidenza più alta è stata tra i pazienti di sesso maschile di età compresa tra 16 e 29 anni (10,69 casi per 100.000 persone; 95% CI 6,93-14,46), paragonabile ai risultati di Oster at al.

Machine Translated by Google

L'analisi rischio-beneficio di Krug et al. utilizzando i dati VAERS ha rilevato che nei ragazzi con precedente infezione da COVID-19 e senza comorbilità, anche una sola dose di vaccino Pfizer BNT162b2 comportava un rischio maggiore di miocardite/pericardite rispetto al beneficio contro il ricovero per COVID-19 durante l'onda delta nel 2021, secondo stime internazionali [293].

Lo studio retrospettivo di coorte di popolazione di Chua et al., da giugno a settembre 2021 [294], ha rilevato un tasso di incidenza di ocardite/pericardite acuta in seguito alla vaccinazione con una seconda dose di Pfizer Comirnaty negli adolescenti maschi cinesi di età compresa tra 12 e 17 anni di 37,32 per 100.000 individui . vaccinato (IC 95% 26,98-51,25).

Nell'analisi di sorveglianza di Kim et al. del database VigiBase dell'OMS [295], i ricercatori hanno confrontato gli eventi avversi cardiaci dei vaccini mRNA COVID-19 con quelli del vaccino antinfluenzale, riportati da gennaio 2020 a gennaio 2021. 19 vaccini a mRNA hanno mostrato probabilità di segnalazione significativamente più elevate per gli eventi avversi cardiaci di crisi ipertensive (12,72 volte; 95% CI 2,47-65,54) e tachicardia sopraventricolare (7,94 volte; 95% CI 2,62-24,00) rispetto al vaccino influenzale, per dose somministrata .

Un'analisi di un set di dati del National Emergency Medical Services (EMS) israeliano di Sun et al. hanno riscontrato un aumento di oltre il 25% delle chiamate EMS per arresto cardiaco e sindrome coronarica acuta nella popolazione di età compresa tra 16 e 39 anni nel periodo gennaio-maggio 2021, rispetto agli anni 2019-2020 [296]. I conteggi settimanali delle chiamate di emergenza erano significativamente correlati con i tassi di prima e seconda dose di vaccino somministrati a questo gruppo di età, ma non erano associati ai tassi di infezione da COV

7.3.2 Analisi di coorte vaccinati vs. non vaccinati. In una meta- analisi di quattro studi di coorte nazionali che valutano i partecipanti di età pari o superiore a 12 anni entro 28 giorni dalla vaccinazione nel periodo da dicembre 2020 a ottobre 2021, Karlstad et al. osservato il più alto rischio di miocardite nei maschi di età compresa tra 16 e 24 anni dopo aver ricevuto la seconda dose di vaccino a mRNA: 5,31 volte (95% CI 3,68-7,68) più alto per Pfizer e 13,83 volte (95% CI 8,08-23,68) più alto per Moderna, rispetto a individui non vaccinati [297].

Nello studio di coorte retrospettivo di Mevorach et al. sui dati del Ministero della Salute israeliano, l'incidenza di miocardite entro 30 giorni dopo la seconda dose del vaccino Pfizer BNT162b2 mRNA era 2,35 volte (IC 95% 1,10-5,02) superiore a quella delle persone non vaccinate [298]. Il rate ratio era più alto nei destinatari maschi di età compresa tra 16 e 19 anni

Machine Translated by Google

anni, a 8,96 volte (IC 95% 4,50-17,83) superiore, con un'incidenza in questo gruppo di 1 su 6.637. Questo è 1,64 volte superiore al tasso di incidenza della miocardite che questi ricercatori hanno calcolato nella popolazione generale non vaccinata (1 su 10.857). Entro 30 giorni dalla somministrazione della seconda dose di vaccino, l'incidenza di miocardite è stata 5,34 volte (IC 95% 4,48-6,40) superiore all'incidenza prevista sulla base dei dati storici dell'Israel National Hospital Discharge Database, 2017-2019.
Ancora una volta, il rischio era più alto nei riceventi di sesso maschile di età compresa tra 16 e 19 anni, 13,60 volte (95% CI 9,30-19,20) più alto, rappresentando 32 casi osservati, rispetto ai 2,35 casi previsti.

Lo studio di coorte retrospettivo di Lai et al. su adolescenti di età compresa tra 12 e 18 anni in un database sanitario di Hong Kong, che comprendeva oltre 200.000 pazienti, ha valutato l'incidenza di eventi avversi entro 28 giorni dalla somministrazione del vaccino Pfizer BNT162b2 [299]. I partecipanti che hanno ricevuto la prima dose del vaccino avevano un rischio di miocardite 9,15 volte (IC 95% 1,14-73,16) maggiore rispetto agli adolescenti non vaccinati, e quelli che hanno ricevuto la seconda dose avevano un rischio maggiore di 29,61 volte (IC 95% 4,04-217,07) . Inoltre, dopo la seconda dose, gli adolescenti vaccinati avevano un rischio 2,06 volte maggiore (IC 95% 1,01-4,24) di disturbi/ disturbi del sonno rispetto agli adolescenti non vaccinati.

Lo studio caso-controllo di Lai et al. su pazienti ospedalizzati a Hong Kong da febbraio ad agosto 2021 ha valutato 160 pazienti con cardite e livelli elevati di troponina e 1.533 pazienti di controllo [300]. Le analisi multivariate che controllano i fattori di rischio di malattie cardiovascolari hanno mostrato che i destinatari del vaccino Pfizer BNT162b2 avevano probabilità 3,57 volte maggiori (95% CI 1,93-6,60) di cardite rispetto ai pazienti non vaccinati. Per i destinatari del vaccino di sesso maschile, le probabilità erano 4,68 volte maggiori (95% CI 2,25-9,7
Il rischio era più alto dopo la seconda dose di BNT162b2 rispetto alla prima.

7.3.3 Altre analisi di coorte. Godard et al. ha eseguito un'analisi retrospettiva del database Vaccine Safety Datalink del CDC di otto sistemi integrati di somministrazione sanitaria [301]. Lo studio è stato coautore del direttore dell'ufficio per la sicurezza delle vaccinazioni del CDC, il dott. Tom Shimabukuro, e dei colleghi del CDC, il dott. Eric Weintraub e il dott. Matthew Oster. Hanno scoperto che i partecipanti di età compresa tra 18 e 39 anni hanno mostrato un rischio significativamente maggiore di miocardite o pericardite entro 7 giorni dalla ricezione della prima o della seconda dose dei vaccini Pfizer o Moderna COVID-19 in un periodo da dicembre 2020 a gennaio 2022, rispetto a quello di quelli vaccinato da 22 a 42 giorni prima. Per il vaccino Pfizer l'incidenza

Machine Translated by Google

era 3,02 volte (IC 95% 1,03-8,33) superiore dopo la prima dose e 14,30 volte (IC 95% 6,45-34,85) superiore dopo la seconda dose, e per il vaccino Moderna l'incidenza era 3,46 volte (IC 95% 1,12-11,07) più alto dopo la prima dose e 18,75 volte (95% CI 6,73-64,94) più alto dopo la seconda dose.

Lo studio di coorte retrospettivo di Simone et al. ha incluso pazienti all'interno del database Kaiser Permanente Southern California che ne hanno ricevuto uno a tre dosi di vaccini mRNA COVID-19 tra dicembre 2020 e febbraio 2022, per un totale di oltre 3 milioni di individui [302]. Il rischio di miocardite entro 7 giorni o la seconda dose di vaccino era 10,23 volte (IC 95% 6,09-16,4) superiore rispetto al periodo basale di 365 giorni, due anni prima della data di vaccinazione. Il rischio di miocardite entro 7 giorni dalla terza dose di vaccino (richiamo) era 6,08 volte (95% CI 2,34-13,3) più alto. Non c'era alcun rischio statisticamente significativo associato al primo vaccino a mRNA ricevuto in questo studio.

Nello studio di serie di casi autocontrollati di Massari et al., utilizzando i dati dell'ospedale nazionale italiano tra dicembre 2020 e settembre 2021, i maschi di età compresa tra 12 e 39 anni che ricevevano il vaccino Moderna avevano un rischio di miocardite 12,28 volte maggiore (IC 95% 4,09-36,83) o diagnosi di pericardite entro 7 giorni dalla vaccinazione con la prima dose e un rischio maggiore di 11,91 volte (95% CI 3,88-36,53) dopo la seconda dose, rispetto al periodo basale escludendo l'intervallo da 0 a 21 giorni dopo la prima o la seconda dose di vaccino . 303].

Lo studio autocontrollato di una serie di casi di Patone et al. ha considerato la diagnosi di miocardite in individui di età pari o superiore a tredici anni in Inghilterra tra dicembre 2020 e dicembre 2021 [304]. Gli uomini hanno mostrato un rischio elevato entro 28 giorni dopo le dosi uno (2,35 volte; 95% CI 1,09-5,08), due (14,98 volte; 95% CI 8,61-26,07) e tre (3,57 volte; 95% CI 1,48-8,64) dei Vaccino Moderna, rispetto al periodo di riferimento al di fuori della finestra che copre 29 giorni prima e 29 giorni dopo la va L'incidenza più alta, che si è verificata negli uomini di età inferiore ai quarant'anni, è stata di 16,83 volte (IC 95% 9,11-31,11) un aumento del rischio, che si è verificato entro 28 giorni dalla vaccinazione con una seconda dose. C'è stato anche un aumento significativo dell'incidenza per tutti i partecipanti che hanno ricevuto qualsiasi dose di Pfizer e le dosi due e tre di Moderna; donne che ricevono la dose uno o tre di Pfizer e la dose due di Moderna; e uomini che ricevono qualsiasi dose di Pfizer.

Machine Translated by Google

7.3.4 Sommario. La miocardite è una malattia grave, che indica un danno al miocardio (parete del muscolo cardiaco). Gli individui a più alto rischio comprendono i giovani uomini, sebbene anche le donne possano contrarre la miocardite. Quasi il 20% di tutte le morti improvvise nei giovani sono dovute a miocardite. Il tasso di sopravvivenza è dell'80% dopo un anno e del 50% dopo cinque anni [305].

Le analisi precedenti confermano una significativa presenza di miocardite nei soggetti vaccinati a mRNA, più alta negli adolescenti e nei giovani adulti di sesso maschile. Rispetto a tutti gli altri vaccini nel VAERS, i vaccini mRNA COVID-19 sono stati associati a maggiori probabilità di miocardite /pericardite. L'incidenza della miocardite variava da meno di 10 casi per milione a oltre 100 casi per milione di dosi di vaccino. Rispetto ai tassi di non vaccinati o al basale, l'incidenza di miocardite era da due a quasi 30 volte maggiore per i vaccinati, a seconda dell'età, del sesso e del tipo di vaccino. I tassi erano generalmente più alti dopo la seconda dose rispetto alla prima. Al contrario, l'infezione da COVID-19 (definita dal test PCR positivo) non è stata associata né a miocardite (rapporto di rischio aggiustato (aHR) 1,08; 95% CI 0,45-2,56) né a pericardite (aHR 0,53; 95% CI 0,25-1,13) in un ampio studio di coorte retrospettivo su quasi 200.000 adulti in Israele tra marzo 2020 e gennaio 2021 [306]. Oltre alla mia ocardite, le persone che ricevevano i vaccini a mRNA avevano maggiori probabilità di eventi avversi cardiaci, crisi ipertensive e tachicardia sopraventricolare, rispetto ai destinatari del vaccino antinfluenzale.

7.4 Eventi Trombotici

I disturbi della coagulazione del sangue nella vascolarizzazione del corpo e del cervello dopo la vaccinazione con mRNA COVID-19 sono stati quantificati e valutati in studi osservazionali e autocontrollati. Mentre gli eventi cerebrovascolari costituivano meno dello 0,1% delle segnalazioni VAERS del vaccino COVID-19, ci sono stati oltre 60 volte più eventi cerebrovascolari per dose segnalati per i vaccini COVID-19 rispetto al vaccino antinfluenzale [280, 28

Uno studio di coorte osservazionale di Tu et al. di tutti gli ospedali pubblici per acuti a Singapore tra gennaio 2020 e agosto 2021, nove pazienti sono stati ricoverati in ospedale per trombosi venosa cerebrale (CVT) entro 6 settimane dalla vaccinazione con mRNA SARS-CoV-2 (Pfizer-BioNTech BNT162b2 o Moderna mRNA-1273) [307] . Ciò equivaleva a un tasso di incidenza grezzo di 2,59 per 100.000 anni-persona (95% CI 1,19-4,92).

Lo studio di una serie di casi autocontrollati di Hippisley-Cox et al. ha analizzato i ricoveri ospedalieri e i decessi in un pool di circa 30 milioni

Machine Translated by Google

persone vaccinate con un vaccino COVID-19 tra dicembre 2020
e aprile 2021 nel registro del Regno Unito [308]. I ricercatori hanno confrontato
partecipanti 0-28 giorni dopo la vaccinazione a un periodo basale escluso
la finestra 28 giorni prima della vaccinazione e 28 giorni dopo la vaccinazione.
È stata associata la vaccinazione con una dose del vaccino Pfizer
1,06 volte (IC 95% da 1,01 a 1,10 a 15-21 giorni) aumento del rischio di
tromboembolia, 3,58 volte (IC 95% da 1,39 a 9,27 a 15-21 giorni)
aumento del rischio di trombosi del seno venoso cerebrale e 1,12 volte
(IC 95% da 1,04 a 1,20 a 15-21 giorni) aumento del rischio di ictus ischemico.

Nello studio retrospettivo di coorte autocontrollato di Berild et al., i ricercatori hanno
utilizzato registri ospedalieri di Norvegia, Finlandia e Danimarca
tra gennaio 2020 e maggio 2021 per confrontare l'incidenza di
eventi trombocitopenici e tromboembolici entro un periodo di 28 giorni
dopo la vaccinazione contro il COVID-19 a un periodo basale precedente alla
vaccinazione [309]. Hanno riscontrato un aumento di 1,13 volte (IC 95% 1,02-1,25) del tasso d
malattia coronarica dopo la vaccinazione Moderna e 1,12 volte
(IC 95% 1,07-1,19) e 1,26 volte (IC 95% 1,07-1,47) tassi aumentati
dei disturbi della coagulazione dopo la vaccinazione Pfizer e Moderna,
rispettivamente [309]. Hanno anche osservato un aumento dei tassi di cerebrovascola
malattia dopo Pfizer (1,09 volte; 95% CI 1,05-1,13) e Moderna
(1,21 volte; 95% CI 1,09-1,35) vaccinazione.

7.4.1 Sommario. Oltre ai risultati dello studio di sorveglianza di Wong et
al. che associano la vaccinazione Pfizer BNT162b2 a condizioni
trombotiche di embolia polmonare, coagulazione intravascolare disseminata,
e trombocitopenia immunitaria nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni, mRNA
I vaccini COVID-19 sono collegati alla trombosi venosa cerebrale, arteriosa
tromboembolia, ictus ischemico, malattia coronarica, disturbi della coagulazione
e malattia cerebrovascolare.

7.5 Eventi neurologici

L'analisi della sproporzionalità di Dutta et al. dei dati di sorveglianza
VigiBase dell'OMS ha rilevato che gli eventi avversi neurologici associati a
la somministrazione dei vaccini COVID-19 includeva ageusia, anosmia,
sensazione di bruciore, vertigini, paralisi facciale, cefalea, ipoestesia,
letargia, emicrania, nevralgia, paresi, parosmia, scarsa qualità del sonno,
convulsioni, attacco ischemico transitorio e tremore [310].

Hosseini et al. Revisione sistematica degli effetti neurologici avversi
ha trovato prove che i vaccini a mRNA sono collegati al mal di testa; de-

Machine Translated by Google

disturbi mielinizzanti tra cui mielite trasversa, sclerosi multipla e neuromielite ottica; neuropatia delle piccole fibre; Sindrome di Parsonage Turner; Sindrome di Guillain Barre; la paralisi di Bell; paralisi del nervo abducente; encefalomielite disseminata acuta; encefalopatia; disfunzione olfattiva e fantasmia; tinnito e cocleopatia; acatisia; convulsioni; epilessia; delirio; e disturbi cerebrovascolari tra cui trombosi del seno venoso cerebrale, emorragia intracerebrale, ictus ischemico e attacco ischemico transitorio [311].

7.5.1 Ictus emorragico. Lo studio di una serie di casi autocontrollati di Patone et al. ha utilizzato i dati del Regno Unito del database del National Immunization Management Service (NIMS) per indagare sui ricoveri ospedalieri per complicanze neurologiche nei 28 giorni successivi a una prima dose di Pfizer BNT162b2, inclusi oltre 12 milioni destinatari tra dicembre 2020 e maggio 2021 [312]. Rispetto ai tassi basali al di fuori della finestra di 28 giorni dopo la vaccinazione (pre-vaccinazione e dopo il giorno 28), i pazienti che avevano ricevuto il vaccino avevano un rischio di ictus emorragico aumentato di 1,38 volte (95% CI 1,12-1,71 a 15-21 giorni).

7.5.2 Paralisi di Bell. Nell'analisi della sproporzionalità VAERS di Sato et al., da gennaio 2010 ad aprile 2021, i vaccini Pfizer e Moderna hanno mostrato un aumento dell'incidenza della paralisi di Bell di 1,84 volte (95% CI 1,65-2,06) e 1,54 volte (95% CI 1,39-1,70), rispettivamente, rispetto a tutti gli altri vaccini [313].

Lo studio di coorte retrospettivo di Shibli et al. ha recuperato i dati sulla vaccinazione Pfizer BNT162b2 mRNA COVID-19 dal database del più grande operatore sanitario in Israele, per il periodo di tempo da dicembre 2020 ad aprile 2021, che comprendeva oltre 2,5 milioni di destinatari del vaccino [314]. I pazienti sono stati conteggiati come casi di paralisi di Bell se erano stati diagnosticati e assegnati alla codifica ICD appropriata entro 21 giorni dalla prima dose di vaccino o entro 30 giorni dalla seconda dose di vaccino, e inoltre avevano compilato una prescrizione di prednisone [315] entro due settimane dalla diagnosi. I numeri sono stati confrontati con i casi previsti, sulla base dei tassi del 2019. La prima dose di vaccino è stata associata a un aumento di 1,36 volte del rischio di paralisi di Bell (95% CI 1,14-1,61). Il rischio era più alto nelle donne più anziane, con donne vaccinate di età compresa tra 45 e 64 anni a 1,71 volte (IC 95% 1,10-2,54) un rischio maggiore, con un tasso di 2,58 casi per 100.000 vaccinate e donne vaccinate di età superiore a 65 anni a 2,51 volte (95% CI 1,65-3,68) rischio maggiore, con un tasso di 4,46 casi per 100.000 vaccinati.

Machine Translated by Google

Le analisi autocontrollate e caso-controllo di Wan et al. hanno utilizzato i dati delle cartelle cliniche elettroniche basate sulla popolazione a Hong Kong per valutare la diagnosi della paralisi di Bell in un ambiente ospedaliero entro 28 giorni dalla vaccinazione Pfizer BNT162b2 tra marzo e luglio 2021 [316]. La vaccinazione è stata associata a 1.543 volte (95% CI, 1.123-2.121) maggiori probabilità di diagnosi di paralisi di Bell rispetto ai controlli abbinati, con un massimo di 1.112 eventi in eccesso per 100.000 persone che hanno ricevuto due dosi. Rispetto ai controlli, hanno riscontrato un aumento di 2,325 volte (IC 95% 1,414-3,821) delle probabilità di paralisi di Bell durante i primi 14 giorni dopo la se La loro analisi di serie di casi autocontrollati, che ha confrontato l'incidenza della paralisi di Bell tra il periodo post-vaccinale di 28 giorni e una finestra di riferimento al di fuori del periodo post-vaccinale (prima della vaccinazione e dopo 28 giorni post-vaccinazione) ha mostrato 2,44 volte (95% CI 1,32-4,50) aumento del rischio di paralisi di Bell entro 14 giorni dalla vaccinazione con una seconda dose.

Una revisione e meta-analisi di Lai et al. includevano cinque studi che quantificavano la paralisi di Bell, i quali dimostravano collettivamente che rispetto ai gruppi non vaccinati, gli individui che avevano ricevuto Pfizer BNT162b2 o Moderna mRNA-1273 avevano probabilità 1,36 volte maggiori di paralisi di Bell (IC 95% 1,03-1,79) [317].

7.5.3 Ipoacusia neurosensoriale. Lo studio di coorte retrospettivo basato sulla popolazione di Yanir et al. condotto da una grande organizzazione sanitaria in Israele dal dicembre 2020 al maggio 2021 ha rilevato che il rischio di ipoacusia neurosensoriale improvvisa è aumentato di 1,35 volte (IC 95% 1,09-1,65) dopo la prima dose di vaccino Pfizer e 1,23 volte (IC 95% 0,98-1,53) dopo la seconda dose, rispetto all'esperienza della popolazione nel 2018 e nel 2019 [318]. I pazienti sono stati conteggiati come casi di ipoacusia neurosensoriale se erano stati diagnosticati e assegnati alla codifica ICD appropriata entro 21 giorni dalla somministrazione di una prima o seconda dose di vaccino, e inoltre avevano compilato una prescrizione di prednisone [43] entro 30 giorni dalla diagnosi. L'aumento del rischio è stato maggiore dopo la prima dose nelle donne di età compresa tra 16 e 44 anni (1,92 volte; 95% CI 0,98-3,43) e nelle donne di età superiore a 65 anni (1,68 volte; 95% CI 1,15-2,37) e dopo la seconda dose nei maschi di età compresa tra 16 e 44 anni (2,45 volte; 95% CI 1,36-4,07). I pazienti con ipoacusia neurosensoriale improvvisa possono sperimentare perdita permanente dell'udito e tinnito.

7.5.4 Sommario. I dati di sorveglianza suggeriscono che i vaccini mRNA COVID-19 possono portare a una serie di gravi malattie neurologiche immuno-mediate.

Machine Translated by Google

dizioni. Analisi a breve termine hanno identificato l'ictus emorragico (rischio aumentato di 1,38 volte), la paralisi di Bell (rischio aumentato di 1,36-2,51 volte) e l' ipoacusia neurosensoriale (rischio aumentato di 1,35 volte) come associati alla vaccinazione.

7.6 Eventi immunologici

Analisi di coorte retrospettive hanno rivelato che i vaccini a mRNA possono attivare l'infezione da herpes zoster, causando l'herpes zoster.

In un'analisi di oltre un milione di coppie caso-controllo abbinate dal database globale TriNetX da novembre 2019 a novembre 2021, Hertel et al. trovato una frequenza 1.802 volte maggiore (IC 95% 1.680-1.932) di diagnosi di herpes zoster con sessanta giorni di vaccinazione in coloro che hanno ricevuto almeno una nanoparticella lipidica di mRNA (LNP) o un vaccino COVID-19 basato su vettori di adenovirus rispetto a quelli che lo hanno fatto non ricevere alcun vaccino COVID-19 [319]. I destinatari del vaccino mRNA di Pfizer e Moderna costituivano il 98,5% di tutti i destinatari del vaccino COVID-19 nello studio.

La serie di casi autocontrollati e lo studio caso-controllo di Wan et al. utilizzando le registrazioni del Dipartimento della salute di Hong Kong tra febbraio e luglio 2021 includevano oltre un milione di destinatari del vaccino Pfizer BNT162b2 [320]. I pazienti che hanno ricevuto il vaccino Pfizer avevano 5,23 volte (IC 95% 1,61-17,03) e 5,82 volte (IC 95% 1,62-20,91) più probabilità di ricevere una diagnosi di fuoco di Sant'Antonio in ospedale 0-13 giorni e 14-27 giorni dopo aver ricevuto il primo dose, rispettivamente, e 5,14 volte (IC 95% 1,29-20,47) più probabile 0-13 giorni dopo la seconda dose, rispetto al periodo di riferimento di qualsiasi tempo al di fuori dei periodi di tempo specificati che circondano la vaccinazione.

7.6.1 Sommario. I destinatari del vaccino COVID-19 hanno sperimentato una frequenza 1,80-5,82 volte più alta di diagnosi di herpes zoster rispetto ai gruppi non vaccinati o ai periodi di riferimento.

7.7 Eventi riproduttivi

7.7.1 Assenza di dati sulla gravidanza da studi clinici. Gli studi clinici di fase III per i vaccini mRNA COVID-19 che hanno portato alle loro autorizzazioni all'uso di emergenza hanno escluso le donne in gravidanza e in allattamento [321, 322] Nel febbraio 2021, Pfizer-BioNTech ha avviato uno studio clinico di fase II/III per valutare la sicurezza e l'efficacia del suo vaccino BNT162b2 nelle donne in gravidanza, che alla fine ha arruolato solo 349 partecipanti [323]. Ad oggi,

Machine Translated by Google

nessun dato di questo studio è stato pubblicato. I rappresentanti di Pfizer hanno spiegato che dopo che gli Stati Uniti e altri governi hanno ufficialmente raccomandato i vaccini mRNA COVID-19 alle donne incinte tra la metà e la fine del 2021, l'arruolamento in questo studio è diminuito [324]. I rappresentanti hanno scritto in una e-mail [324]:

> *Con il calo delle iscrizioni, lo studio aveva una dimensione del campione insufficiente per valutare l'obiettivo primario di immunogenicità e la continuazione di questo studio controllato con placebo non poteva più essere giustificata a causa delle raccomandazioni globali. Questa proposta è stata condivisa e accettata da FDA ed EMA [Agenzia europea per i medicinali].*

Il foglietto illustrativo del vaccino Pfizer Comirnaty approvato dalla FDA afferma [325]:

> *I dati disponibili su COMIRNATY somministrato a donne in gravidanza non sono sufficienti per informare sui rischi associati al vaccino in gravidanza.*

Un'informativa equivalente si trova nel foglietto illustrativo del Vaccino Moderna Spikevax approvato dalla FDA [326]:

> *I dati disponibili su SPIKEVAX somministrato a donne in gravidanza non sono sufficienti per informare sui rischi associati al vaccino in gravidanza.*

Il CDC raccomanda tuttavia la vaccinazione contro il COVID-19 [327]

> *per le persone che sono incinte, che allattano, che cercano di rimanere incinte ora o che potrebbero esserlo in futuro.*

Tuttavia, la ricerca post-marketing indica effetti avversi significativi sulla gravidanza, sugli esiti fetali e sulla fertilità sia femminile che maschile.

7.7.2 Analisi di sorveglianza passiva. Di tutte le segnalazioni VAERS presentate per i vaccini COVID-19 tra dicembre 2020 e dicembre 2022, più di 13.000 (0,50%) erano segnalazioni di irregolarità mestruali [280, 281]. Ciò equivaleva a 1.000 volte più irregolarità mestruali per dose di vaccino segnalate per i vaccini COVID-19 rispetto ai vaccini antinfluenzali. Dei 224.960 rapporti con cartellino giallo presentati nel Regno Unito relativi ai vaccini COVID-19 Moderna e Pfizer-BioNTech combinati, il 23% (51.695) ha descritto anomalie mestruali [281, 328].

L'analisi di Thorp et al. sui dati VAERS dal gennaio 1998 al giugno 2022 [329] ha mostrato che, rispetto ai vaccini antinfluenzali, i vaccini COVID-19 sono associati a un aumento significativo degli eventi avversi durante la gravidanza e il ciclo mestruale quali anomalie mestruali, aborto sponta

Machine Translated by Google

anomalie cromosomiche fetali, malformazioni fetali, igroma cistico fetale, disordini cardiaci fetali, arresto cardiaco fetale, aritmie fetali, malperfusione vascolare fetale, anomalie della crescita fetale, sorveglianza anormale fetale , trombosi placentare, morte fetale/nascita morta, liquido amniotico basso, preeclampsia, prematuro parto, rottura prematura prematura della membrana e morte prematura del bambino. Tutti i rapporti proporzionali di segnalazione per questi eventi hanno superato 2,0, la soglia del CDC per un segnale di preoccupazione, attraverso tutti e tre i metodi di normalizzazione: per unità di tempo, per dose somministrata e per persone vaccinate.

Un'analisi non pubblicata dei dati VAERS al 7 aprile 2023 ha mostrato che dall'introduzione dei primi vaccini COVID-19 a dicembre 2020, le persone hanno segnalato 3,28 volte più aborti spontanei per i vaccini COVID-19 rispetto a tutti gli altri vaccini nei trentadue anni di storia del VAERS (3.576 contro 1.089 segnalazioni) e 13,38 volte più problemi di fertilità (19.040 contro 1.423 segnalazioni [330].

Un'analisi dei dati di EudraVigilance di Mascolo et al. ha esaminato oltre 3.000 rapporti sulla sicurezza dei casi relativi a iniezioni di COVID-19 presentate da donne in gravidanza durante il 2021 [281, 331]. Rispetto alle segnalazioni di donne incinte che hanno ricevuto vaccini COVID-19 non mRNA, le segnalazioni di coloro che hanno ricevuto vaccini mRNA includevano quasi dodici volte il tasso di morte fetale (0,81% contro 0,07%); un tasso più elevato di nati morti (0,22% vs. 0,17%); quasi nove volte il tasso di emorragie durante la gravidanza (0,62% contro 0,07%); oltre tre volte il tasso di disturbi fetali (2,5% vs. 0,71%) e di anomalie congenite (0,11% vs. 0,03%); quasi quattro volte il tasso di bambini prematuri (0,64% contro 0,17%); e il doppio del tasso di mortalità neonatale (0,06% contro 0,03%).

7.7.3 Analisi del sondaggio mestruale. L'indagine di Lee et al. su oltre 39.000 donne che hanno ricevuto un vaccino COVID-19 da aprile a giugno 2021 ha rilevato che il 42% di quelle con cicli mestruali regolari sanguinava più del solito [332]. Tra le intervistate che normalmente non hanno le mestruazioni, l'emorragia da rottura è stata segnalata dal 71% di coloro che assumono contraccettivi reversibili a lunga durata d'azione e dal 66% delle donne in postmenopausa.

Parotti et al. riportato un aumento significativo della perdita di gesso deciduale auto-riferita (perdita anomala dell'intero rivestimento uterino), pari a 292 casi, pari al 4,83% di oltre 6.000 donne che hanno risposto a un sondaggio tra maggio e dicembre 2021, rispetto a 40 pre- casi di pandemia segnalati negli ultimi cento anni [333].

Machine Translated by Google

7.7.4 Analisi di coorte vaccinati vs. non vaccinati. DeSilva et al. hanno descritto il loro studio di coorte retrospettivo finanziato dal CDC in una lettera all'editore del New England Journal of Medicine [334]. Includevano donne incinte di età compresa tra 16 e 49 anni in otto siti Vaccine Safety Datalink da dicembre 2020 a luglio 2021.

Di queste donne, 32.794 (72,5%) avevano ricevuto due dosi di un vaccino a mRNA. Le donne incinte che ricevevano qualsiasi vaccino COVID-19, rispetto alle donne incinte abbinate e non vaccinate, avevano una probabilità 2,85 volte maggiore (IC 95% 1,76-4,61) di manifestare la febbre, una probabilità maggiore di 2,24 volte (IC 95% 1,71-2,93) di manifestare malessere o affaticamento, 1,89 volte (95% CI 1,33-2,68) più probabilità di sostenere reazioni locali e 2,16 volte (95% CI 1,42-3,28) più probabilità di sperimentare linfoadenopatia (linfonodi ingrossati). Gli autori dello studio non hanno riscontrato differenze negli eventi avversi acuti gravi e terminare il periodo di osservazione a 42 giorni dopo la vaccinazione ha precluso la valutazione degli effetti a lungo termine sulla madre o sul bar

Lo studio di coorte osservazionale di Sadarangani et al. ha incluso oltre 90.000 donne gravide e non gravide di età compresa tra 15 e 49 anni in sette province canadesi, con oltre 3.000 donne gravide che hanno ricevuto due dosi di vaccino a mRNA [335]. Le donne incinte vaccinate avevano 4,4 volte (IC 95% 2,4-8,3) un aumento delle probabilità di un evento di salute significativo entro 7 giorni dalla ricezione della seconda dose di Moderna mRNA-1273, rispetto ai controlli non vaccinati in gravidanza, ma non dopo la prima dose di Moderna o qualsiasi dose di Pfizer BNT162b2. Gli eventi di salute significativi più comuni dopo la seconda dose di mRNA-1273 nelle donne in gravidanza sono stati malessere o malessere o mialgia, mal di testa o emicrania e infezione del tratto respiratorio. Nell'analisi multivariata aggiustata per gruppo di età, precedente infezione da SARS-CoV-2 e trimestre, lo studio ha riscontrato un aumento di 2,4 volte (95% CI 1,3-4,5) delle probabilità di un evento di salute significativo entro 7 giorni dopo la seconda dose di qualsiasi Vaccino mRNA , rispetto ai controlli.

In uno studio di coorte retrospettivo di Dick et al. delle 5.618 donne che hanno partorito tra dicembre 2020 e luglio 2021 in un grande centro medico terziario in Israele, quelle che sono state vaccinate con il Pfizer Vaccino BNT162b2 o Moderna mRNA-1273 nel secondo trimestre

avevano una probabilità 1,3 volte maggiore di avere un parto pretermine rispetto a coloro che non erano stati vaccinati (8,1% vs. 6,2%; $p < 0,001$). Questa associazione persisteva dopo l'aggiustamento per potenziali fattori confondenti, con probabilità 1,49 volte maggiori (IC 95% 1,11-2,01) [336].

Machine Translated by Google

Nello studio successivo di Dick et al. [337], le donne incinte che sono state completamente vaccinate e potenziate (ovvero tripla vaccinazione) con il vaccino Pfizer BNT162b2 o Moderna mRNA-1273 COVID-19 tra luglio e ottobre 2021 erano 2,96 volte più probabilità di sperimentare un'emorragia post-partum rispetto alle donne in gravidanza non vaccinate (9,5% vs. 3,21%; $p < 0,001$). Inoltre, i professionisti hanno diagnosticato il diabete gestazionale alle donne in gravidanza con tripla vaccinazione 1,47 volte più spesso rispetto alle donne in gravidanza non vaccinate (12,2% vs. 8,3%; $p = 0,02$).

7.7.5 Analisi della fertilità maschile. Nel piccolo studio di Gat et al. su 37 donatori di sperma, i ricercatori hanno riscontrato una riduzione del 15,4% (IC 95% da -25,5% a -3,9%, $p = 0,01$) nella concentrazione di spermatozoi e una riduzione del 22,1% (IC 95% -35 % a -6,6%, $p = 0,007$) nel numero totale di spermatozoi vitali nel periodo da 75 a 125 giorni dopo la vaccinazione con il vaccino Pfizer BNT162b2 [338]. Sia la concentrazione degli spermatozoi che la conta totale degli spermatozoi mobili sono rimaste ridotte quando misurate dopo 145 giorni, con diminuzioni del 15,9% (IC 95% da -30,3% a 1,7%) e del 19,4% (IC 95% da -35,4% a 0,6%), rispettivamente, com rispetto ai valori di base. Tuttavia, questi risultati non erano statisticamente significativi a causa dell'elevata variabilità nella misurazione e della piccola dimensione del campione. I risultati non supportano l'affermazione degli autori secondo cui il recupero dei parametri seminali era evidente.

7.7.6 Sommario. Questa raccolta di analisi di coorte di sorveglianza, indagine e retrospettiva dopo l'introduzione di questi prodotti non testati dimostra tendenze preoccupanti di irregolarità mestruali, esiti avversi della gravidanza, anomalie fetali e compromissione della fertilità maschile. Questi resoconti scalfiscono solo la superficie degli effetti riproduttivi a breve e lungo termine, ancora non misurati e non registrati nella letteratura sottoposta a revisione paritaria.

7.8 Conclusione

Mentre gli studi epidemiologici su larga scala che sono liberi da conflitti di interesse finanziari e che confrontano direttamente i risultati di salute tra gruppi vaccinati e non vaccinati sono scarsi, le prove disponibili iniziano a mettere insieme un quadro preoccupante di malattia, disabilità e morte a seguito di mRNA COVID-19 vaccinazione. E questi sono principalmente solo gli effetti a breve termine, osservati da giorni a sei settimane dopo l'iniezione. Potrebbero essere necessari mesi, anni e decenni perché il danno di questi agenti biologici tossici si manifesti in condizioni cardiache croniche, trombotiche,

Machine Translated by Google

disfunzione neurologica, immunitaria, riproduttiva e di altri organi. Nonostante dozzine di articoli sottoposti a revisione paritaria si stanno già dimostrando significativi danni dei vaccini mRNA COVID-19, il CDC persiste nell'affermare che queste iniezioni sono sicure [339]. A partire da dicembre 2022, il CDC raccomanda i vaccini COVID-19 “per tutti i soggetti di età pari o superiore a 6 mesi e booster per tutti i 5 anni e più, se idonei” (ibid.). Indipendentemente indipendentemente dal fatto che le agenzie sanitarie governative scelgano di riconoscerlo o meno , la ricerca epidemiologica continuerà a contribuire a chiarire il effetti distruttivi che queste iniezioni di mRNA hanno sulla salute degli uomini, donne e bambini.

Machine Translated by Google

8. AIDS e HIV: il progetto per la perversione e la sovversione della scienza medica

David Rasnick, Ph.D.

Se mai c'è stata una corsa al giudizio con i suoi prevedibili risultati disastrosi, è stata l'ipotesi dell'HIV/ AIDS e il suo seguito . Annunciata in una conferenza stampa prima della pubblicazione di qualsiasi prova scientifica, complicata e confusa dai primi argomenti legali riguardanti il furto del virus "francese" da parte di ricercatori americani, la continua incapacità di uno sforzo scientifico mondiale di raccogliere prove chiare sulla causalità dell'AIDS da parte di HIV, l'incapacità - dopo oltre 10 anni e miliardi di dollari - di generare progressi nella prevenzione o nella terapia, e tra le crescenti controversie sull'efficacia di farmaci come l'AZT per avere qualche beneficio, l'ipotesi dell'HIV / AIDS rimane semplicemente che: un teoria con correlazione irregolare, ma nessuna prova di causalità, tra HIV e AIDS. Dico "irregolare", a causa dei tanti casi sieropositivi senza AIDS e dei tanti casi di AIDS senza HIV, e anche perché la definizione circolare di AIDS (no HIV = no AIDS) rende priva di significato ogni correlazione (I pazienti con AIDS senza HIV non sono ufficialmente elencati dal CDC come affetti da AIDS).

Dalla prefazione del professor Dick Strohman, UC Berkeley, al libro AIDS infettivo: siamo stati ingannati? *del professor Peter Duesberg [340]*

La paura dell'AIDS degli anni '80 e '90 è importante per la storia del COVID-19 perché è stato allora che è stata creata l'infrastruttura farmaceutica istituzionale-governativa globale che governa il mondo di oggi . L'AIDS è stato il mio primo contatto con la scienza corrosiva e dogmatica. Negli anni '80 ho assistito alla brusca fine della scienza libera e aperta

Machine Translated by Google

indagine sull'AIDS in un momento cruciale in cui un pensiero espansivo e creativo sarebbe stato essenziale. Ho perso amici e colleghi quando ho sollevato domande sulla presunta contagiosità dell'AIDS.

Il primo mandato del presidente Reagan coincise con i primi quattro anni di AIDS. La sua amministrazione era rimasta in silenzio sull'AIDS fino al 23 aprile 1984, quando fu convocata una conferenza stampa per prevenire che i Democratici trasformassero l'AIDS in una questione elettorale. Margaret Heckler, segretaria del Department of Health and Human Services (HHS), annunciò che il dottor Robert Gallo del National Cancer Institute aveva scoperto un retrovirus, in seguito chiamato HIV, che era la probabile causa dell'AID (Il giorno successivo, la parola "probabile" è stata abbandonata.) L' amministrazione Reagan ha promesso un vaccino in 2 anni. Sei somministrazioni in corso, stiamo ancora aspettando!

La scoperta di Gallo della causa virale dell'AIDS è stata una completa sorpresa per ogni scienziato interessato nel mondo. Non una sola parola al riguardo era apparsa su nessuna rivista scientifica o medica, né l' idea era stata discussa in nessun convegno scientifico prima di questa conferenza stampa . Anthony Fauci, il nuovo direttore del National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), ha utilizzato la paura dell'AIDS per perfezionare la "scienza tramite comunicato stampa". L'usurpazione del controllo scientifico e del dibattito da parte di Fauci ha portato rapidamente alla creazione di uno scenario fraudolento dell'AIDS, che rimane un dogma fino ad oggi:

- L'AIDS è contagioso •
- L'AIDS si trasmette sessualmente
- L'AIDS è causato dall'HIV
- L'AIDS ha origine in Africa •
- L'AIDS è inevitabilmente fatale

Tuttavia nessuna di queste asserzioni è vera [340, 341] !

Una teoria scientifica è sempre soggetta a modifiche: in qualsiasi momento, "qualcosa di meglio" potrebbe prendere il suo posto. È compito dello scienziato continuare a cercare quel “qualcosa di meglio” e riconoscerlo quando appare.
Un individuo o un gruppo che propone una teoria superiore, una migliore comprensione della realtà, di solito accoglie con favore una sfida onesta da parte di altri scienziati. Interrogare una teoria veramente superiore non fa che migliorarla, e nel processo rivela le carenze delle teorie concorrenti. Almeno , è così che dovrebbe funzionare il progresso scientifico; ma sfortunatamente la scienza istituzionale ha ampiamente distrutto questo ideale.

Machine Translated by Google

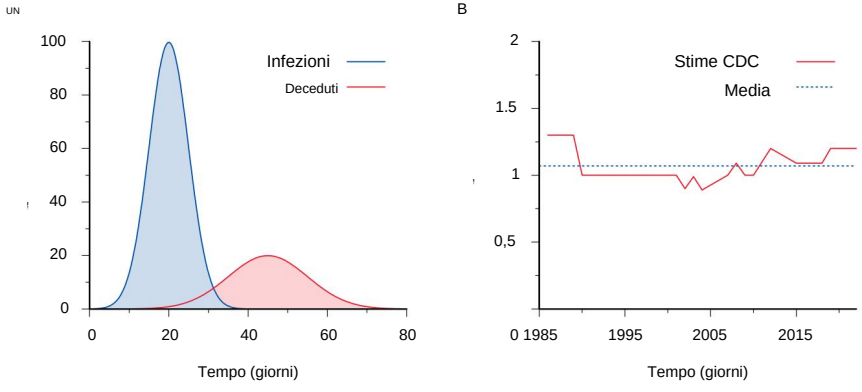

Figura 8.1 Legge di Farr sulla malattia contagiosa acuta e andamento a lungo termine delle infezioni da HIV nella popolazione statunitense. **R:** Le infezioni aumentano man mano che un nuovo germe si diffonde all'interno di una popolazione non immune, ma il numero diminuisce presto man mano che diminuisce il numero di individui suscettibili non ancora infetti. I decessi seguono un andamento temporale simile, ma in numero inferiore e con un certo ritardo che dipende dal decorso naturale della malattia. **B:** Andamento temporale delle infezioni da HIV nella popolazione statunitense secondo le stime del CDC [342].

La congiunzione di governo, grandi imprese e accademia di cui il presidente Eisenhower ha messo in guardia nel 1961 ora governa il mondo. Questa rete sovranazionale protegge lo status quo mettendo a tacere le opinioni e le voci delle minoranze attraverso l'imposizione di dogmi che non possono essere messi in discussione, corretti o ritirati. Ho assistito al dispotismo istituzionale che punisce, perseguita, tormenta e mette a tacere chiunque metta in discussione i dogmi scientifici e soprattutto medici. Il controllo delle informazioni e la loro diffusione orchestrata è così diffuso e pervasivo che è impossibile per le persone sapere cosa sta realmente accadendo , cosa è vero e cosa no.

8.1 L'AIDS non si comporta come una nuova malattia contagiosa

L'AIDS non si comporta come una malattia contagiosa [340, 341]. Le malattie contagiose in generale non discriminano tra i sessi o le razze. In qualche modo, l'AIDS sì. Inoltre, nuove malattie contagiose si diffondono molto velocemente in tutta la popolazione, raggiungono un picco e poi diminuiscono rapidamente, seguendo una curva a campana per un periodo di settimane o mesi (vedi Figura 8.1A). Questa è nota come legge di Farr sulla malattia contagiosa [340, p. 266].

Machine Translated by Google

Un'infezione da HIV, ci viene detto, richiede anni o anche più di un decennio per causare l'AIDS clinico [340, p. 156, pag. 297]. Il CDC ha dichiarato circa 50.000 nuove infezioni da HIV ogni anno negli Stati Uniti [343, 344]. Tuttavia, tra il 1986 e il 2022 - un periodo di 37 anni! - c'è stato all'incirca un milione di americani costanti che "vivono con l'HIV" (vedi Figura 8.1B). Ciò potrebbe accadere solo se un numero uguale di americani sieropositivi morisse ogni anno.

8.2 AIDS e abuso di droghe

Le due condizioni cliniche che inizialmente furono considerate per definire l'AIDS erano la soppressione immunitaria e il sarcoma di Kaposi. Per almeno due anni prima del 1984, il CDC era a conoscenza del fatto che l'insorgenza di queste due malattie negli uomini gay era fortemente associata allo stile di vita gay, in particolare all'uso massiccio di droghe ricreative, specialmente poppers [345, 346] . I poppers sono stati inalati da omosessuali maschi "fast track" come afrodisiaci da bagno e miorilassanti per facilitare i rapporti anali. I popper, noti chimicamente come nitriti alchilici, sono agenti cancerogeni molto reattivi e potenti. Essendo io stesso un chimico organico, non aprirei una bottiglia di quella roba al di fuori di una cappa chimica.

L'attivista, scrittore e giornalista gay contro l'AIDS John Lauritsen è morto il 5 marzo 2022. All'inizio degli anni '80 iniziò a far circolare avvertimenti nella comunità gay sui pericoli delle droghe ricreative. Il 14 febbraio 1985, Lauritsen pubblicò sul Philadelphia Gay News il suo primo articolo sull'AIDS: *"CDC's Tables Obscure AIDS-Drugs Connection".* Ha mostrato che il CDC stava nascondendo l'associazione tra i poppers e il sarcoma di Kaposi. Nel 1993 Lauritsen pubblicò il suo libro *The AIDS war: propaganda, profiteering and genocide from the medical-industrial complex* [347], una raccolta dei suoi maggiori scritti sull'AIDS risalenti al 1985, che include anche l'articolo sopra.

Gli studi pubblicati sugli omosessuali affetti da AIDS indicano che molti di loro avevano qualcosa in comune oltre all'orientamento sessuale. Erano tossicodipendenti , non necessariamente di droghe per via endovenosa, ma comunque consumatori regolari e generalmente pesanti di molte diverse sostanze chimiche malsane, tra cui quaaludes (sedativi simili ai barbiturici), cocaina, inalanti di nitrito (popper), cloruro di etile, anfetamine, tuinal, barbiturici , tomaie, sostanze calmanti, ecc. Lauritsen ha fatto del suo meglio per allertare la comunità gay sui pericoli di queste droghe, ma come ha presto scop

Machine Translated by Google

la diffusa ostilità al suo messaggio significava che poteva pubblicare solo sulla stampa gay, e solo in un piccolo sottoinsieme di quella.

8.3 La critica scientifica di Peter Duesberg all'ipotesi dell'HIV/AIDS

Nel 1987, Lauritsen ricevette sostegno scientifico per il suo scetticismo sull'ipotesi dell'HIV/AIDS. Il professor Peter Duesberg, virologo dell'Università della California Berkeley e membro della National Academy of Sciences, ha pubblicato un articolo commissionato da Peter Magee, direttore della prestigiosa rivista *Cancer Research,* in cui concludeva che l'HIV non era sufficiente a causare l'AIDS. Lauritsen ha intervistato Duesberg per l'edizione del 6 luglio 1987 del *New York Native.* Duesberg ha spiegato che i virus come l'HIV in genere non uccidono le cellule e, anche se l'HIV uccidesse le cellule, infetta così poche cellule che la loro morte non potrebbe avere alcun effetto serio sulla salute di una persona.

In una recensione del 1994 del libro di Lauritsen *The AIDS War,* Mike Chappelle disse [348]:

> *Ci si potrebbe aspettare che le conclusioni di uno scienziato di alto rango come Duesberg - che l'HIV non può causare l'AIDS (e variazioni su questo tema da parte di un numero crescente di altri scienziati) - dovrebbero aver fatto notizia ormai. Tuttavia, con poche eccezioni (in particolare il London Sunday Times), non l'hanno fatto. Tuttavia, la rottura del legame tra HIV e AIDS alla fine permise a Lauritsen di giungere alla sua straordinaria conclusione che l'AIDS non esiste.*

Durante i primi 10 anni di AIDS, 9 casi su 10 negli Stati Uniti erano uomini: principalmente omosessuali maschi ed eterosessuali tossicodipendenti per via endovenosa. Anche dopo che il CDC ha aggiunto il cancro cervicale all'elenco delle malattie che potrebbero definire l'AIDS nel 1993, le donne americane si sono ostinatamente rifiutate di contrarre l'AIDS. Ad esempio, nel 1997, l'ultimo anno in cui il CDC ha riportato statistiche sulle malattie che definiscono l'AIDS, il cancro cervicale rappresentava solo l'1% di tutti i casi di AIDS [349].

L'AIDS chiaramente non è contagioso. E per quanto incredibile possa sembrare, non c'è stato un singolo studio scientifico progettato o condotto per determinare se l'AIDS, o anche l'HIV, sia o meno trasmesso sessualmente. In assenza di prove, la trasmissione sessuale dell'AIDS e dell'HIV è diventata una "verità" assiomatica.

Machine Translated by Google

8.4 L'HIV non si trasmette sessualmente

La letteratura sui retrovirus, la famiglia di virus a cui appartiene l'HIV, risale a più di cento anni fa [340, 341]. Ogni persona e animale sul pianeta porta da 50 a 100 o anche mille retrovirus dormienti nei loro genomi [350]. Si stima che fino all'8% del genoma umano sia costituito da retrovirus [351]. Sono stati catalogati oltre 3.000 diversi retrovirus e nessuno fino ad oggi ha dimostrato di causare malattie negli esseri umani.

Da almeno 70 anni gli scienziati sanno che i retrovirus non uccidono le cellule che infettano e non sono trasmessi sessualmente [340].
I retrovirus sono così non trasmissibili sessualmente che puoi mescolare diversi ceppi di roditori con il loro spettro unico di retrovirus e non li trasmettono mai ai loro partner sessuali da un ceppo diverso. Questo vale anche per umani, scimmie, scimmie e gatti.

Le versioni sperimentali dell'HIV utilizzate negli animali da laboratorio non hanno mai dimostrato di essere trasmesse sessualmente a partner sessuali privi di virus. Lo studio sull'uomo meglio controllato al mondo che ha tentato di misurare l'efficienza della trasmissione eterosessuale dell'HIV è stato condotto da Nancy Padian e dai suoi colleghi [352]. Il risultato più sorprendente di questo studio decennale è stato che nessuno dei partner sessuali negativi all'HIV è diventato sieropositivo dopo anni di rapporti sessuali non protetti con i loro partner sieropositivi. Ripeto, nessun partner sessuale HIV-negativo è diventato positivo durante i 10 anni di studio. Pertanto, l'efficienza di trasmissione osservata era ZERO!

Tuttavia, per evitare di segnalare una trasmissione sessuale zero dell'HIV, Padian e colleghi hanno ipotizzato che i partner sessuali sieropositivi nel loro studio dovessero essere diventati positivi attraverso rapporti sessuali *prima di* entrare nello studio. Usando questo presupposto, hanno stimato che una donna sieronegativa avrebbe bisogno di avere rapporti sessuali 1.000 volte con uomini sieropositivi prima di diventare lei stessa sieropositiva. Ancora più sorprendentemente, hanno stimato che gli uomini eterosessuali HIV-negativi avrebbero bisogno di 8.000 contatti sessuali prima di diventare sieropositivi. Cifre virtualmente identiche sono state riportate da altri [350, 353, 354].

Alla luce di queste cifre, la stima del CDC secondo cui “un milione di americani vive con l'HIV” solleva un enorme problema per la presunta trasmissione sessuale dell'HIV. Dal momento che c'erano circa 280 milioni di uomini donne negli Stati Uniti durante la paura dell'AIDS, in media sieronegative

Machine Translated by Google

una donna richiederebbe 140.000 episodi di rapporti sessuali casuali per diventare sieropositiva, e un uomo ben otto volte quel numero.

Un numero così assurdamente alto di incontri sessuali è fuori portata anche per le prostitute. In questo contesto, ha un certo senso che il sesso con una prostituta non sia nemmeno elencato come categoria di rischio per l'AIDS dal CDC. Secondo Root-Bernstein [355], "il numero di eterosessuali americani ed europei che hanno avuto rapporti sessuali con una prostituta, che non hanno altri fattori di rischio ammessi (come l'abuso di droghe) e che hanno successivamente sviluppato anticorpi contro l'HIV può essere contato sulle dita di una mano". Le prostitute americane che non abusano di droghe non hanno un rischio maggiore di contrarre l'AIDS rispetto alle altre donne [356]. Lo stesso vale per le prostitute in Germania, Zurigo, Vienna, Londra, Parigi, Pardenone (Italia) e Atene [357–361].

8.5 La ricerca di Kary Mullis di prove che l'HIV causi l'AIDS

Nel 1988, Kary Mullis, vincitore del premio Nobel per la chimica nel 1993 per aver inventato la reazione a catena della polimerasi (PCR), aveva bisogno di un riferimento letterario per supportare l'affermazione che aveva appena scritto: "L'HIV è la probabile causa dell'AIDS". Voleva semplicemente citare la persona che aveva dimostrato che l'HIV era davvero "la probabile causa dell'AIDS". Presto apprese, con suo sgomento, che gli individui - che sembrava sarebbero stati sicuramente candidati per un premio Nobel - non avevano nome. Nel 1994, Mullis ebbe l'opportunità di chiedere a Luc Montagnier, lo scopritore dell'HIV, chi citare. Ma nemmeno Montagnier lo sapeva. Nel 2000, lo stesso Montagnier arrivò a rifiutare la caratteristica centrale del dogma dell'AIDS, vale a dire che l'HIV causa l'AIDS [362].1

Mullis divenne un critico esplicito della cattiva gestione dell'AIDS da parte di Anthony Fauci e di coloro che sostenevano l'uso dei test PCR per rilevare virus e diagnosticare malattie infettive. In un'intervista al London Sunday Times, Mullis ha detto [363]:

> *Non riesco a trovare un solo virologo che mi dia riferimenti che dimostrino che l'HIV è la probabile causa dell'AIDS. Su una questione così importante, dovrebbe esserci una serie di documenti scientifici da qualche parte, documenti di ricerca scritti da persone accessibili, che lo dimostrino. Ma non sono disponibili. Se chiedi a*

1Si noti che Montagnier è stato insignito del Premio Nobel 2008 per aver scoperto l'HIV, non per dimostrando che l'HIV causa l'AIDS.

Machine Translated by Google

virologo per quell'informazione, non ottieni una risposta, ti arrabbi .

Mullis è morto il 7 agosto 2019, poco prima che i test PCR lanciassero il frode globale COVID-19.

Nell'aprile 2020, Montagnier ha concluso che SARS-CoV-2 era stato creato in laboratorio perché sequenze genetiche dell'HIV erano state inserite nel gene che codifica per la proteina spike [364]. Montagnier è morto l'8 febbraio 2022, appena 8 mesi dopo aver criticato la spinta globale a "vaccinare" contro il COVID-19 [365].

8.6 La crocifissione di un dissidente

L'attacco di Duesberg al ruolo causale dell'HIV è rimasto del tutto incontestato nella letteratura scientifica: una tacita ammissione tra gli scienziati che le sue argomentazioni erano quanto meno convincenti e molto probabilmente inconfutabili. In qualità di critico più accreditato, persistente ed efficace del dogma dell'AIDS, Peter Duesberg era in cima alla lista dei successi di Anthony Fauci. Il Dipartimento della salute e dei servizi umani degli Stati Uniti (HHS) ha deciso di "contenere" le idee di Duesberg in modo che il pubblico non ne venisse a conoscenza. Il 28 aprile 1987, due mesi dopo la pubblicazione dell'articolo di Duesberg *sulla ricerca sul cancro ,* Chuck Kline dell'Ufficio del Segretario dell'HHS ha inviato un "Media Alert" [366]:

Uno scienziato borsista dell'NCI [National Cancer Institute], il dottor Peter Duesberg della California/ Berkeley, ha pubblicato un articolo su una rivista scientifica che conclude che il virus HTLV-III/ HIV identificato dal dottor Gallo e dal dottor Montagnier non è la causa dell'AIDS e che la malattia è causata da "un agente ancora non identificato" che potrebbe anche non essere un virus.

Inspiegabilmente, l'articolo è stato pubblicato nell'aggiunta del 1 marzo [sic] di Cancer Research, e dà un credito non specifico al Dr.

Robert Gallo e altri, ma nessuno all'interno del Dipartimento o dei media sembra esserne stato a conoscenza fino a quando non è stato divulgato lunedì 27 aprile da una pubblicazione gay a New York City.

Il dottor Duesberg è un borsista dell'NCI che svolge ricerche su retrovirus e oncogeni da 17 anni ed è molto apprezzato.

È il destinatario di un premio "ricercatore eccezionale" dal Dipartimento. L'articolo apparentemente è passato attraverso il normale processo di pre-pubblicazione e avrebbe dovuto essere segnalato al NIH.

Machine Translated by Google

In caso contrario, avrebbe dovuto provocare un tuffo nella pubblicazione quasi due mesi fa.

Il drammaturgo, attivista gay e critico del dipartimento Larry Kramer lo sta attualmente portando all'attenzione dei media, ma non è ancora decollato. So per esempio che ne ha parlato con Tom Brokaw. Finora *c'è stata una chiamata al CDC da Newsday e nessuna all'ufficio stampa.*

Questo ovviamente ha il potenziale per sollevare molte polemiche (se questo non è il virus, come facciamo a sapere che l'afflusso di sangue è sicuro? Come sappiamo qualcosa sulla trasmissione? Come avete potuto essere tutti così stupidi e perché mai dovremmo credervi di nuovo?) e dobbiamo essere pronti a rispondere. Ho già chiesto agli affari pubblici del NIH di iniziare a scavare in questo.

Chuck Kline

cc:

La segretaria
Il Sottosegretario
Capo del personale
Sottosegretario alla Sanità
Chirurgo Generale
Sottosegretario agli affari pubblici
La casa Bianca

Dalla seconda guerra mondiale, ma soprattutto negli ultimi decenni, il soffocamento del dibattito e la persecuzione dei dissidenti si sono radicati praticamente in tutti i principali campi della scienza negli Stati Uniti. È particolarmente virulento nelle cosiddette scienze biomediche.

Per più di trent'anni, il National Institutes of Health (NIH), il National Cancer Institute (NCI) e i Centers for Disease Control (CDC) hanno impiegato ogni arma disponibile per mettere a tacere e punire il professor Duesberg per il suo fermo rifiuto di ritrattare, o almeno taci. Prima di mettere in discussione l'HIV, Duesberg era stato continuamente finanziato dal NIH come ricercatore oncologico di alto livello e aveva persino ricevuto l'ambita borsa di studio "Outstanding Investigator".

Con una rapidità sbalorditiva, Duesberg ha perso tutte le sovvenzioni di finanziamento del governo in seguito alla pubblicazione del suo articolo del 1987 su *Cancer Research* che metteva in discussione il dogma dell'AIDS [367]. Non ha avuto un nuovo studente laureato dall'inizio degli anni '90. Alcune importanti riviste scientifiche lo han

Machine Translated by Google

ha smesso di pubblicare il suo lavoro. A causa del mandato, Duesberg non può essere licenziato. Per questo l'Università della California a Berkeley ha emarginato, umiliato e punito continuamente Duesberg, sperando che se ne andasse volontariamente.

8.7 AIDS in Africa

La maggior parte delle persone non sa che il CDC - e l'Organizzazione Mondiale della Sanità, che ne segue l'esempio - ha definito due epidemie di AIDS molto diverse. C'è una definizione per americani, europei e altre nazioni ricche e una definizione molto diversa per africani, asiatici, latinoamericani, ecc. La ragione di questa situazione particolare è che l'AIDS è completamente diverso a seconda di dove vivi . Così diverso infatti che l'amministrazione Reagan ha esortato l'OMS a elaborare una definizione di AIDS nel "Terzo Mondo". Nel 1985, in una conferenza a Bangui, la capitale della Repubblica Centrafricana, l'AIDS in Africa è stato definito come un insieme di sintomi tra cui febbre, diarrea , tosse persistente e perdita di peso [368]. A questo elenco, a metà degli anni '90, è stata aggiunta la tubercolosi. Queste malattie della povertà e della malnutrizione, da tempo riconosciute, rimangono ancora oggi la base per fare una diagnosi di AIDS in Africa. Sorprendentemente, l'HIV non faceva nemmeno parte della defir Usando la definizione di Bangui, si potrebbe dire che l'AIDS in Africa esiste da centinaia di anni.

Nell'iconico anno 1984 di George Orwell, la copertina di Newsweek chiedeva: "L'Africa nera può essere salvata?" Questo avvenne solo pochi mesi dopo che l'amministrazione Reagan aveva detto al mondo che l'AIDS era iniziato in Africa ed era stato causato da un virus. Due anni dopo sulla stessa rivista apparve il pezzo “Africa in the Plague Years”. Gli autori ci hanno informato: "In nessun luogo la malattia è più dilagante che nella regione di Rakai, nel sud-ovest dell'Uganda, dove si stima che il 30% delle persone [non determinato] sia sieropositivo [per l'HIV] [369]".

Nel 1995, l'Organizzazione mondiale della sanità ha gettato benzina sul fuoco dichiarando: “a metà del 1991 circa 1,5 milioni di ugandesi, ovvero circa il 9% della popolazione generale e il 20% della popolazione sessualmente attiva, avevano l'infezione da HIV” [370]. Rapporti simili sono stati ripetutamente pubblicati negli anni successivi, profetizzando che fino al 30% della popolazione sarebbe stata condannata alla morte prematura, con conseguenze disastrose per le famiglie e la società nel suo complesso. Le previsioni annunciavano il collasso praticamente inevitabile del paese in cui si sarebbe originata l'intera epidemia mondiale.

Machine Translated by Google

Oggi si legge poco sull'AIDS in Uganda, perché tutte queste profezie si sono rivelate false. Nel suo censimento del 2002, l'Uganda Bureau of Statistics [371] lo ha riportato

> *La popolazione dell'Uganda è cresciuta a un tasso medio annuo del 3,3% tra il 1991 e il 2002. L'elevato tasso di crescita della popolazione è dovuto principalmente ai livelli di fertilità costantemente elevati (circa sette figli per donna) che sono stati osservati negli ultimi quattro decenni . . . . C'è stata una tendenza al ribasso nel tasso di mortalità infantile da 422 per 1000 a partire dal censimento del 1991 . . . a 83 per 1000 nati vivi nel 2002.*

Il rapporto del censimento chiarisce che il tasso di crescita della popolazione dell'Uganda, che aveva raggiunto il 2,5% tra il 1980 e il 1991, era effettivamente *aumentato ulteriormente* nel decennio successivo. Il tasso di crescita della popolazione dell'Uganda è attualmente tra i più alti al mondo. Tuttavia, i media popolari hanno continuato a informarci che l'intera Africa subsahariana ha subito enormi devastazioni e spopolamento a causa di oltre tre decenni di AIDS. Nonostante queste affermazioni, le statistiche rendono estremamente difficile trovare prove di una catastrofe africana dell'AIDS su una scala che alcuni hanno paragonato alla piaga europea del Medioevo.

Secondo quanto riferito, nel 2001 l'Africa aveva generato un totale cumulativo di 1.093.522 casi di AIDS [372]. Ma durante questo periodo, tra il 1980 e il 2000, la popolazione dell'Africa subsahariana è passata da 378 milioni a 652 milioni, corrispondente a un tasso di crescita annuo del 3,6%!
Naturalmente, in questo contesto, una possibile perdita superiore alla norma di un milione di vite a causa dell'AIDS sarebbe statisticamente difficile da verificare, per due motivi:

1. la perdita verrebbe minimizzata dal travolgente guadagno simultaneo di 274 milioni di persone, l'equivalente dell'intera popolazione degli Stati Uniti nel 1999;
2. le malattie che secondo i criteri di Bangui definiscono l'AIDS africano sono indistinguibili dalla morbilità e mortalità africana convenzionale [370].

A maggio 2019, la popolazione dell'Africa subsahariana era cresciuta fino a 1,08 miliardi. Rispetto al 1980, si tratta di un aumento di 700 milioni di persone, ovvero *il doppio* della popolazione degli Stati Uniti! La popolazione di Sub-

Machine Translated by Google

L'Africa sahariana è cresciuta di ben 2,8 volte da quando l'epidemia di AIDS è presumibilmente iniziata in Africa.

L'esplosiva crescita della popolazione dell'Africa sub-sahariana e le numerose differenze epidemiologiche e cliniche tra l'AIDS africano e il suo omonimo americano/europeo mettono in dubbio l'esistenza di un'epidemia di AIDS africano. In effetti, tutti i dati disponibili sono compatibili con una perenne epidemia africana di malattie infettive associate alla povertà a cui è stato semplicemente dato il nuovo nome di "AIDS".

8.8 Lo sfortunato tentativo di Thabo Mbeki di arrivare alla verità sull'AIDS

Consapevole di questa storia e di fronte al fatto inquietante che gli "scienziati del suo paese non leggono", il presidente sudafricano Thabo Mbeki è stato costretto nel 1999 a chiedersi: perché l'AIDS in Africa è così diverso dall'AIDS nel Nord America e nell'Europa occidentale ? Perché l'AIDS rimane limitato agli stessi gruppi a rischio in cui è stato originariamente osservato? Per ottenere risposte a queste e ad altre domande, nel 2000 ha istituito il Presidential AIDS Advisory Panel.

Al fine di acquisire una piena comprensione dell'AIDS, è stata presa la decisione di invitare un gruppo internazionale di esperti in Sud Africa e fornire loro una piattaforma per deliberare sulle questioni relative all'argomento. I risultati di queste deliberazioni sarebbero stati utilizzati per informare e consigliare il governo sulla linea d'azione più appropriata da seguire per affrontare l'AIDS. Questa decisione è stata approvata dal gabinetto del governo sudafricano nell'aprile 2000. È stata effettuata una ricerca mondiale per identificare eminenti specialisti nei campi dell'AIDS e dell'HIV, che spaziavano da scienziati di base, medici, storici, economisti a pubblici operatori sanitari e decisori politici. Inoltre, è stato deciso che le persone affette da AIDS, così come i laici, sarebbero state invitate a far parte del panel.

La recente esperienza del Sudafrica di venire a patti con la sua storia di apartheid aveva insegnato a Mbeki la necessità di includere voci dissenzienti. Un terzo del gruppo consultivo sull'AIDS di Mbeki comprendeva scienziati e medici di tutto il mondo che mettevano in discussione il dogma dell'AIDS. Le due riunioni del comitato consultivo hanno portato a un'ampia relazione scritta [373].

L'inclusione di scienziati dissidenti in questo comitato consultivo, tuttavia, non si è adattata bene ad alcuni rappresentanti dell'ortodossia dell'AIDS e al governo degli Stati Uniti. Accompagnando un cartello con le parole "Un proiettile, un dissidente", il capo di *Medici senza frontiere* ha guidato

Machine Translated by Google

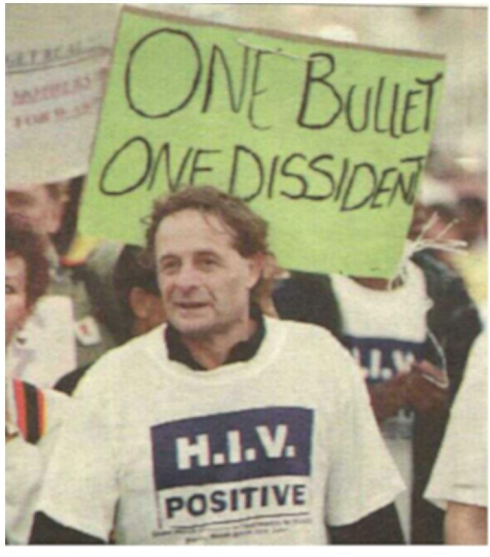

Figura 8.2 Dal 14 al 20 luglio 2000 persone sieropositive arrabbiate marciano attraverso Durban, in Sud Africa, per protestare contro gli scienziati che osano mettere in dubbio se l'AIDS sia causato dall'HIV. Mail & Guardian, vol 16, n. 28, pagina 8.

una marcia attraverso la città sudafricana di Durban, per protestare contro quegli scienziati dell'AIDS Advisory Panel che volevano risposte alle stesse domande sull'AIDS che Mbeki aveva posto (Figura 8.2). Altri hanno sostenuto che i dissidenti fossero incarcerati o che la costituzione degli Stati Uniti fosse modificata per impedire loro di parlare.

Mentre queste proteste e gli sforzi per mettere a tacere i dissidenti erano in corso, gli osservatori del gruppo consultivo sull'AIDS di Mbeki hanno notato che [373, p. 45]

> *Le deliberazioni del panel sono state sempre tormentate dall'assenza di dati e statistiche accurati e affidabili sull'entità del problema dell'AIDS o persino sulla prevalenza dell'HIV in Sud Africa. Le ripetute richieste di tali dati e statistiche non hanno portato alla fornitura di tali dati né da parte dei relatori sudafricani né dai funzionari del Dipartimento della salute.*

Mentre i principali ricercatori sull'AIDS concordavano sul fatto che il Sudafrica ha le migliori statistiche in Africa, questi stessi esperti non hanno sottolineato che dal 1994 al 2001 il Sudafrica ha registrato un tasso di crescita annuale costante della popolazione di circa il 2%. La mortalità per tutte le cause è aumentata

Machine Translated by Google

durante lo stesso intervallo di tempo, ma solo una piccola frazione di tutti i decessi è stata attribuita all'HIV secondo le statistiche del governo [374].

Nel maggio 2000 è stato convocato un forum aperto a Pretoria, la capitale del Sudafrica. L'obiettivo era discutere le questioni centrali dell'AIDS in Africa e affrontare le questioni specifiche del governo, in modo da trovare le migliori prove disponibili per aiutare il governo a decidere quale politica sull'AIDS perseguire. Il governo aveva invitato autorità sull'AIDS riconosciute a livello internazionale, che rappresentavano i due terzi del panel, ma anche un “Who's Who” di critici internazionali, che formavano il restante terzo dei partecipanti.

Fin dal primo giorno, l'establishment dell'AIDS ha fatto tutto il possibile per silurare il comitato consultivo sull'AIDS del presidente Mbeki. Poiché l'idea che l'AIDS è contagioso e causato dall'HIV era nata con il Dipartimento della salute e dei servizi umani del governo degli Stati Uniti, l' amministrazione Clinton ha dovuto screditare l'indagine di Mbeki sul dogma dell'AIDS e impedire un dibattito pubblico aperto sulle cause dell'AIDS. Ma rifiutare semplicemente l'invito di Mbeki era troppo politicamente insostenibile per gli Stati Uniti e gli altri governi che ne seguivano l'esempio. Dopo tutto, i leader mondiali dell'epoca si erano impegnati a sostenere la nuova democrazia sudafricana che era recentemente emersa dall'oppressione dell'apartheid. Per evitare di mettere in imbarazzo il governo del Sud Africa, gli Stati Uniti hanno inviato con riluttanza un contingente di autorità per l'AIDS. Lo zar dell'AIDS Anthony Fauci era vistosamente assente.

Il tentativo di riconciliare l'inconciliabile ha condannato lo sforzo di Mbeki. Era chiaro fin dall'inizio che i relatori principali avevano concordato tra loro, o erano stati istruiti in anticipo, a non partecipare a nessuna delle discussioni in buona fede. Un'aperta provocazione si è verificata durante la prima riunione subito dopo che i relatori invitati si erano seduti.
Tre "medici" afroamericani - che si comportavano come agenti dell'FBI, indossavano abiti scuri ed espressioni cupe - si sono aggiunti al pannello all'ultimo minuto. Che fossero tutti neri non sfuggì a nessuno. A differenza dei relatori invitati, non c'erano targhette per identificare i nuovi arrivati. Alcuni dei delegati africani erano infuriati per l' improvvisa apparizione degli stranieri. L'incontro stava per essere scardinato prima ancora che iniziasse.

Si è rapidamente diffusa la voce che il presidente Clinton avesse chiesto a Mbeki di includere i relatori anonimi. Il professor Mhlongo ha chiesto alla giuria e al moderatore se la voce fosse vera ma non ha ricevuto risposta. Alla fine, è apparsa una donna dell'ufficio di Mbeki e ha detto Clinton

Machine Translated by Google

aveva davvero chiesto che queste persone si unissero. Oltre a mantenere una presenza minacciosa come gli occhi e le orecchie di Clinton, non ricordo che gli estranei abbiano contribuito in alcun modo all'incontro.

Quando finalmente la riunione è iniziata, i relatori tradizionali si sono rifiutati categoricamente di partecipare e hanno fatto tutto il possibile per far deragliare la conferenza. Peter Duesberg stava per fare la prima presentazione quando qualcuno obiettò ad alta voce. Il non così neutrale moderatore - Stephen Owen, un professore di diritto canadese - ha acconsentito alla richiesta del main stream di non presentare dati, demolendo anche la pretesa di uno scambio scientifico. Ciò è stato notato nella relazione ufficiale del procedimento del Panel [373, p. 108]:

> *La natura e il formato delle deliberazioni del collegio non potrebbero consentire l'approfondita argomentazione scientifica necessaria per risolvere molte delle divergenze su questioni scientifiche di natura fondamentale.*

La seconda riunione del Panel svoltasi a Johannesburg ha espresso un aspetto decisamente più professionale rispetto alla prima.
Funzionari sudafricani di alto livello hanno espresso la rabbia e la frustrazione del governo per l'ostruzionismo del mainstream durante il primo incontro e in particolare per il loro boicottaggio delle discussioni su Internet che erano state progettate per elaborare l'agenda del secondo incontro.
Il governo ha scoperto che i mainstreamer avevano organizzato le proprie discussioni su Internet, esortando gli altri membri del panel di Mbeki a non partecipare. Armando il loro dogma sull'AIDS, i mainstreamer si sono segretamente impegnati in una campagna internazionale di e-mail, che ha portato alla Dichiarazione di Durban, progettata per screditare e neutralizzare il gruppo consultivo sull'AIDS di Mbeki.

La Dichiarazione di Durban è stata rilasciata poco prima della seconda riunione del gruppo a giugno. Pochi giorni dopo, viene pubblicato sulla rivista Nature [375]. Lo scopo di questi 18 paragrafi di testo era quello di fermare una volta per tutte ogni critica al dogma dell'AIDS. Alcuni dei membri ortodossi del gruppo AIDS erano firmatari. Infuriato, il governo sudafricano ha revocato il divieto di presentare dati e ha cercato di far vergognare i relatori ortodossi inducendoli a impegnarsi in un vero dibattito scientifico questa volta. Tuttavia, era troppo poco, troppo tardi.

La South African Broadcasting Corporation (SABC) aveva ricevuto dal governo il permesso di fornire una copertura in diretta del Panel sull'AIDS. Tuttavia, i membri principali si sono rifiutati di partecipare se

Machine Translated by Google

quello era permesso. Quindi, il governo ha ceduto e la SABC è stata esclusa. Tuttavia, l'intero procedimento del Panel è stato videoregistrato dal governo. Alla giuria è stato detto che il video e le trascrizioni sarebbero state rese disponibili al mondo a un certo punto. Questo, ovviamente, non è avvenuto. Le persone del Sud Africa e del mondo hanno il diritto di vedere quei video. Rilasciare la registrazione video dell'ostruzionismo e del comportamento del mainstream sarebbe almeno altrettanto esplosivo, imbarazzante e dannoso per gli Stati Uniti quanto i nastri Nixon Watergate.

I sostenitori del dogma dell'AIDS ricorrono invariabilmente alla pratica storicamente efficace dell'abuso verbale. Tra le altre cose, i dissidenti sono accusati di essere terrapiattisti, negazionisti, assassini, psicopatici, non etici e immorali con sangue africano che cola dalle loro dita. Se tutto ciò fosse vero, il gruppo consultivo sull'AIDS del presidente Mbeki avrebbe dovuto fornire all'ortodossia l'occasione perfetta per mostrare al governo del Sud Africa e ai popoli del mondo prove convincenti che l'AIDS è in realtà contagioso, trasmesso sessualmente e causato da un virus chiamato HIV. Avrebbero potuto presentare al governo del Sud Africa la prova che i farmaci tossici anti-HIV in realtà fanno più bene che male, come Mbeki aveva espressamente richiesto. È difficile vedere come sarebbe male, giusto?

8.9 Alcune prove per sfidare l'ortodossia dell'AIDS

Ancora più importante dal punto di vista mainstream, gli incontri in Sud Africa avrebbero dovuto offrire l'ambiente perfetto per l'ortodossia per obliterare pubblicamente la posizione dei dissidenti secondo cui l'AIDS non è contagioso, non si trasmette sessualmente e non è causato dall'HIV. Invece, hanno scritto la Dichiarazione di Durban. Fatta eccezione per i dissidenti presenti , non ricordo nessuno da nessuna parte che abbia ammonito l'ortodossia per non aver utilizzato il gruppo di esperti sull'AIDS per affrontare pubblicamente e demolire i dissidenti con solide prove scientifiche. Ecco alcuni esempi delle prove che i membri principali del panel non hanno voluto esaminare in pubblico.

Se l'HIV fosse effettivamente trasmesso sessualmente, allora la sua prevalenza dovrebbe assomigliare a quella di altre malattie sessualmente trasmissibili. Tuttavia, la Figura 8.3 mostra che esiste una correlazione *negativa* tra la sifilide a trasmissione sessuale e la prevalenza dell'HIV tra le donne incinte nelle province sudafricane [369, 376, 377]. Risultati simili sono stati riportati per l'Uganda e la Thailandia. C'è anche un'anti-correlazione

Machine Translated by Google

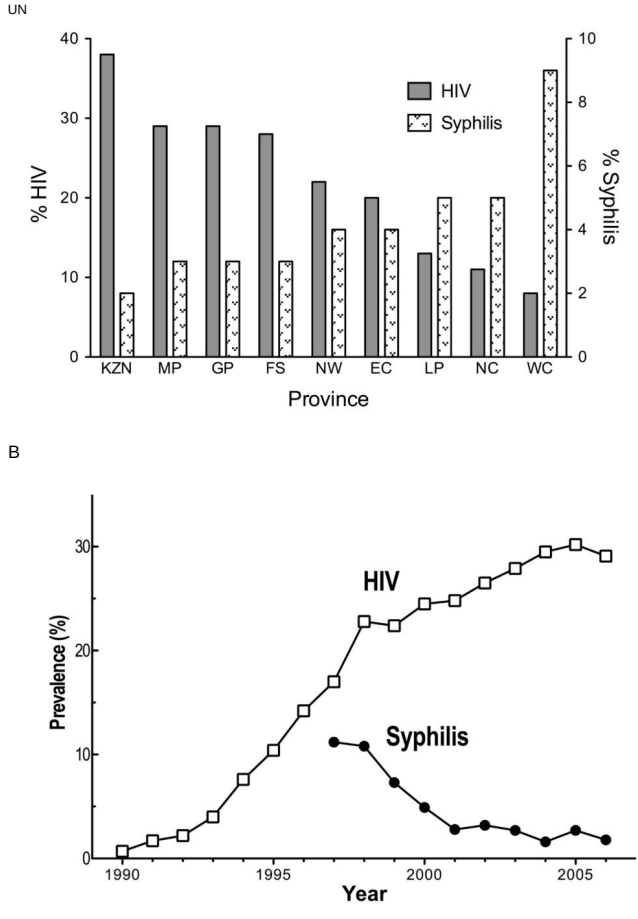

Figura 8.3 Correlazione negativa tra prevalenza di HIV e sifilide in Sud Africa [376]. **A:** Prevalenza di HIV e sifilide per provincia tra i partecipanti alla clinica prenatale nel 2000. Province: KwaZulu-Natal (KZN), Mpumalanga (MP), Gauteng (GP), Free State (FS), North West (NW), Eastern Cape (EC), Limpopo (LP), Northern Cape (NC), Western Cape (WC). **B:** Tendenze nazionali di prevalenza di HIV e sifilide tra i partecipanti alla clinica prenatale in Sud Africa 4. I dati per la sifilide prima del 1997 non erano disponibili.

tra la sifilide e la prevalenza dell'HIV nel tempo [376]. Anche in questo caso, risultati simili sono stati riportati per l'Uganda e la Tailandia.

Nonostante questa storia e la completa assenza di prove scientifiche che l'AIDS sia contagioso, trasmesso sessualmente e spopolante in Africa, il CDC, il NIAID di Fauci, l'OMS ecc., continuano ad affermare che l' HIV causa l'AIDS [374].

Machine Translated by Google

La frode COVID-19 è la truffa dell'AIDS scritta in grande. C'è un totale silenzio di tutti i critici, indipendentemente dalla statura. Famiglie e amicizie si stanno dividendo per aver messo in discussione il dogma del governo su COVID-19. Per una serie di ragioni e attraverso un ampio spettro di mezzi di sussistenza, professioni e carriere, molti milioni di persone hanno perso il lavoro. Siamo nel mezzo di un'acquisizione totalitaria globale e le cose andranno molto peggio nei prossimi mesi.

Machine Translated by Google

9. Sintesi e conclusioni

Lo scopo principale di questo libro era aiutare a risolvere la seguente domanda:

> *Cosa ci dice l'esperienza del vaccino mRNA COVID-19 sulla sicurezza dei futuri vaccini mRNA?*

Proviamo ora a rispondere, alla luce di quanto appreso in seguito esaminando le prove.

9.1 Il meccanismo chiave della tossicità del vaccino a mRNA

Abbiamo incontrato almeno tre potenziali meccanismi patogenetici che potrebbero spiegare la tossicità osservata con i vaccini mRNA contro COVID-19, vale a dire:

1. la tossicità chimica delle nanoparticelle lipidiche, 2. la tossicità diretta della proteina spike, la cui espressione è indotta da i vaccini e
3. gli effetti distruttivi della risposta immunitaria alla proteina spike.

Di questi consideriamo il terzo il più importante, per i seguenti motivi: 1. deriva dalle considerazioni teoriche che sono state presentate nel capitolo 3, e
2. spiega i reperti istopatologici di intensa infiammazione e infiltrazione da parte di cellule immunitarie, in particolare linfociti, che si osservano in prossimità dei focolai di espressione della proteina spike, come documentato nel Capitolo 4.

Una terza considerazione che favorisce questo meccanismo è l'aumento incidenza e gravità degli eventi avversi dopo ripetute iniezioni di vaccino, documentate nel Capitolo 7. Al contrario, la tossicità chimica dei lipidi cationici è indipendente dal sistema immunitario specifico e quindi ci aspetteremmo che sia di intensità simile dopo ogni iniezione.

Machine Translated by Google

Inoltre, i vaccini a base di adenovirus prodotti da AstraZeneca e Johnson & Johnson hanno profili di eventi avversi abbastanza simili ai vaccini a mRNA, anche se non contengono lipidi cationici.
La tossicità diretta della proteina spike dovrebbe essere inibita da anticorpi specifici; pertanto, la sua intensità dovrebbe diminuire anziché aumentare dopo iniezioni ripetute.

Concludiamo quindi che nel complesso l'attacco immuno-mediato alle cellule che esprimono l'antigene codificato dal vaccino a mRNA è il principale meccanismo patogenetico. Ciò non significa, tuttavia, che gli altri due meccanismi di danno debbano essere scontati. Gli effetti diretti della proteina spike possono contribuire a eventi avversi precoci dopo la prima iniezione, in particolare in quelli senza alcuna immunità preesistente al virus. Anche la tossicità dei lipidi cationici non può essere ignorata, per i seguenti motivi:

1. quasi nessuno studio sulla sicurezza è stato condotto su queste sostanze durante i processi di approvazione disfunzionali dei vaccini COVID-19, ma quelli rudimentali che sono stati eseguiti hanno fornito chiare indicazioni di tossicità (cfr. sezione 6.1);
2. l'induzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) da parte dei lipidi cationici (vedi Sezione 5.3.3) causerà danni al DNA. Questo danno persisterà anche dopo che i lipidi stessi saranno stati eliminati, il che significa che la tossicità sarà cumulativa;
3. poiché i lipidi cationici sono un ingrediente necessario di tutti i vaccini a mRNA (vedi Sezione 5.1.4), la loro tossicità si accumulerà attraverso tutte le dosi di tutti i vaccini a mRNA, piuttosto che solo attraverso tutte le dosi di un singolo vaccino.

9.2 Il meccanismo immunologico del danno è del tutto generale

Abbiamo visto nei Capitoli 2 e 3 che tutto ciò che serve per innescare una risposta immunitaria è la presenza di un antigene estraneo, in combinazione con uno stimolo infiammatorio non specifico; l'attività biologica, tossica o meno, della stessa proteina antigenica è irrilevante in questo contesto. Ogni futuro vaccino a mRNA indurrà le nostre cellule a produrre il proprio antigene specifico, correlato al particolare microbo che prende di mira.
Dobbiamo quindi aspettarci che ciascuno di questi vaccini induca un danno immunologico su una scala simile a quella a cui abbiamo assistito con quelli diretti contro COVID-19.

Machine Translated by Google

9.3 Un ritorno alle buone pratiche di fabbricazione potrebbe abolire il tossicità dei vaccini a mRNA?

Un'osservazione piuttosto sorprendente relativa ai vaccini mRNA COVID-19 è quanto siano fortemente contaminati. Le contaminazioni ben documentate includono DNA plasmidico e particelle metalliche (Sezione 5.4.1). Inoltre, la variazione straordinariamente ampia del numero di eventi avversi segnalati per diversi lotti (Sezione 5.4.2) indica chiaramente standard di produzione altamente incoerenti. Se questi contaminanti venissero rimossi e se venissero osservati standard coerenti, ciò potrebbe eliminare la minaccia della tossicità del vaccino a mRNA?

Ci sono due considerazioni. Il primo è che il meccanismo chiave osservato del danno deriva dai vaccini che funzionano come previsto: i vaccini inducono l'espressione dell'antigene nelle cellule del nostro corpo e la risposta immunitaria all'antigene uccide quelle cellule. Dobbiamo quindi aspettarci che una maggiore e più costante qualità del prodotto aumenterà anziché diminuire il numero di vittime.

La seconda considerazione riguarda la contaminazione del DNA. Come sottolineato nella Sezione 6.3, i rischi posti dal DNA plasmidico contenuto nei vaccini sono duplici: in primo luogo, il danno al genoma, che può portare a cancro e leucemia, e in secondo luogo l'espressione prolungata dell'antigene, con durata prolungata e maggiore gravità di la risposta immunitaria ad esso. Pertanto, se si potesse garantire l'effettiva rimozione del DNA dai vaccini, ciò dovrebbe effettivamente mitigare la loro tossicità.

Tuttavia, è probabile che nei primi giorni successivi all'iniezione del vaccino l'espressione dell'antigene sia guidata principalmente dall'mRNA stesso.
Molti eventi avversi gravi tendono a manifestarsi entro pochi giorni dall'iniezione , ad esempio miocardite, ictus e attacchi di cuore (vedere il Capitolo 7). È quindi improbabile che evitare la contaminazione del DNA metta fine alla tossicità del vaccino a mRNA o la riduca a livelli ritenuti "accettabili" con i vaccini convenzionali.

9.4 Se i vaccini a mRNA sono intrinsecamente pericolosi, perché ci vengono sollecitati e persino imposti?

A questo punto della storia, non c'è bisogno di girarci intorno. Non è più possibile interpretare le azioni delle autorità come " errori onesti". Sono successe troppe cose che indicano inequivocabilmente un programma sinistro dietro i vaccini COVID-19 basati sui geni. L'approvazione affrettata senza necessità, le vere e proprie minacce e la coercizione, il

Machine Translated by Google

la censura sistematica della scienza onesta e la soppressione della verità sulle numerose vittime del vaccino uccise o gravemente ferite sono andate avanti per troppo tempo per consentire dubbi su intenti e scopi. I nostri governi e gli organismi amministrativi nazionali e internazionali stanno conducendo una guerra non dichiarata contro tutti noi. Come sottolinea David Rasnick nel capitolo 8, questa guerra va avanti da decenni e dobbiamo aspettarci che continui e si intensifichi.

9.5 Cosa possiamo fare?

Innanzitutto, dobbiamo accettare di essere davvero nel mirino dei nostri governi. Invece di fare affidamento sulla loro guida infida e malevola, dobbiamo quindi stare attenti a noi stessi e ai nostri cari: fare le nostre ricerche e cercare onesti consigli sulla salute

dovunque si trovi, dentro o fuori i luoghi consolidati della scienza e della medicina. Speriamo che con questo libro vi abbiamo aiutato a fare un passo in quel viaggio.

Machine Translated by Google

Epilogo

Catherine Austin Fitts, Presidente, Rapporto Solari

> Invito il cielo e la terra a registrare questo giorno contro di te,
> che ti ho posto davanti la vita e la morte, la benedizione e la maledizione:
> scegli dunque la vita, affinché tu e la tua discendenza possiate vivere.
>
> Deuteronomio 30:19

Ci sono diverse cose da considerare riguardo a ciò che hai imparato leggendo *mRNA Vaccine Toxicity* di Doctors for COVID Ethics.

La certezza che la tecnologia dell'mRNA uccide e mutila - e che questo era noto a coloro che hanno prodotto e rilasciato le vaccinazioni COVID-19 - è un'intelligenza inestimabile. Avere questa conoscenza ti dà il potere di proteggere te stesso e le persone che ami. Ciò che fai è della massima importanza per la rete di medici, scienziati e ricercatori che hanno lavorato per comprenderli e comunicarli

pericoli.

Molti dei medici e degli scienziati che hanno contribuito a esporre la letalità della tecnologia dell'mRNA negli ultimi tre anni avevano poche o nessuna aspettativa di ciò che avrebbero trovato quando avrebbero iniziato le loro indagini . Erano persone con posizioni di rilievo o in pensione dalle stesse. Avevano fiducia nell'establishment: nell'establishment scientifico , nell'establishment medico, nelle istituzioni accademiche che sostengono la scienza e la medicina, e nel governo e nelle sue agenzie di regolamentazione. Avevano anche vite impegnate e, pur comprendendo i pericoli della crescente corruzione, non si rendevano conto che un'atrocità di massa attuata con tali mezzi in tutto il mondo, incluso il mondo occidentale, era possibile. Tuttavia, dopo aver scoperto i fatti, hanno affrontato ciò che doveva essere affrontato e perseverato.

Machine Translated by Google

Alcuni di loro hanno ormai perso posizioni e titoli. Hanno perso reddito e pacchetti di benefici. Hanno lavorato senza compenso per innumerevoli ore. Sono stati presi di mira dalla calunnia e dalla disinformazione dei media. Alcuni sono stati oggetto di indagini, azioni legali e azioni penali prive di fondamento. Alcuni hanno perso le licenze mediche. Alcuni hanno perso case, famiglie e amici. Credo che alcuni siano stati avvelenati e persino assassinati. E tutti hanno sperimentato un profondo dolore e frustrazione quando amici e famiglie che non hanno tenuto conto dei loro avvertimenti si sono ammalati e sono morti.

Il loro sacrificio cumulativo è il loro dono per te, dato gratuitamente, in modo che tu scelga di proteggere te stesso e coloro che ami e incoraggiare gli altri a fare lo stesso. Man mano che ognuno di noi trasmette questo dono inestimabile ad altri uomini e donne, aumentiamo le possibilità di una buona salute e di una buona vita, persona per persona, famiglia per famiglia e comunità per comunità.

Questa è la loro ricompensa sperata - che come risultato del loro contributo alla scienza e alla medicina, tu e coloro che ami vivrete - e che i vostri figli cresceranno sani e fertili e produrranno generazioni future uguali.

Ciò che hai imparato può essere un'intelligenza inestimabile, ma non è conveniente. Il fatto che la tecnologia dell'mRNA mutili e uccida ha profonde implicazioni. Dato chi sta applicando questa tecnologia, altera radicalmente la nostra comprensione di chi possiamo fidarci, non solo sulla tecnologia dell'mRNA, ma su una gamma molto più ampia di questioni che toccano numerosi aspetti della nostra vita quotidiana e delle nostre finanze.

Fuori dall'elenco delle istituzioni affidabili ci sono i nostri governi, compresi i militari e le agenzie che regolano la salute. Fuori dalla lista c'è l' industria farmaceutica. Fuori dalla lista ci sono i molti medici e ospedali che sono stati pagati riccamente per spingere i vaccini a mRNA, e ancor prima per somministrare trattamenti COVID-19 dannosi e spesso letali. Fuori dalla lista ci sono i media che hanno fatto guerra ai cuori e alle menti delle persone di tutto il mondo, riempiendole di paura per radunare loro e i loro figli nella "scatola mortale" dell'mRNA.

C'erano anche molte persone coraggiose che non furono sorprese nell'apprendere che la tecnologia dell'mRNA mutila e uccide. Tra questi c'era l'autrice della prefazione a questo libro, Mary Holland. Mary è la co-editrice di *Turtles All the Way Down,* una formidabile rassegna della cascata di bugie usate per sostenere l'industria dei vaccini (originariamente pubblicata in ebraico nel 2019). Mary e Robert F. Kennedy, Jr. ei loro colleghi di Children's Health Defense hanno lavorato per anni per proteggere i ba

Machine Translated by Google

da un assalto di farmaci pericolosi, il degrado del nostro sistema alimentare, l'aumento delle radiazioni EMF e altre forme di veleni ambientali e tossicità. Un'altra figura coraggiosa è il dottor David Rasnick, che ha scritto il capitolo di questo libro sulle bugie dell'HIV/AIDS utilizzate per progettare e finanziare molti aspetti dell'infrastruttura di regolamentazione che ha creato, finanziato e distribuito i vaccini a mRNA.

Anch'io facevo parte del gruppo non sorpreso dagli effetti intenzionalmente distruttivi della tecnologia mRNA. Dopo che migliaia di miliardi di dollari iniziarono a scomparire dal governo degli Stati Uniti, nel 2000 ho iniziato ad avvertire gli americani che le nostre pensioni e le nostre reti di sicurezza sociale dipendevano da semplici formule matematiche. Se continuassimo a consentire il furto di migliaia di miliardi, i libri contabili sarebbero bilanciati con altri metodi. Questi includerebbero la riduzione o l'inflazione dei benefici finanziari e sanitari , l'introduzione di età pensionabili ritardate, l'abbassamento intenzionale dell'aspettativa di vita o una combinazione di queste cose. In effetti, negli ultimi due decenni, un gran numero di politiche - un grande avvelenamento - ha causato un costante calo dell'aspettativa di vita. Attualmente, almeno il 54% dei bambini americani ha una o più malattie croniche. Quando ho prestato servizio come consulente per gli investimenti dal 2007 al 2018, ho avuto clienti i cui figli hanno subito lesioni da vaccino e ho visto in prima persona le devastanti conseguenze personali e finanziarie di tali les

Infine, anche nel gruppo di scienziati lucidi c'era l'economista Dr. Mark Skidmore. Dal 2017, il dottor Skidmore ha contribuito a documentare i trilioni dispersi dal governo degli Stati Uniti. Inoltre, la sua indagine sull'impatto di COVID-19 e dei vaccini COVID-19, pubblicata nel 2022 e nel 2023, ha contribuito a documentare gli straordinari livelli di malattia, disabilità e morte derivanti dai vaccini COVID-19 e dai relativi mandati e coercitivi le misure.

Mentre affronti le sfide future per proteggere te stesso e la tua famiglia dalla tecnologia dell'mRNA, dovrai anche affrontare molte domande su come proteggere te stesso e i tuoi cari da un'istituzione che non solo ci ha deluso, ma sta architettando un colpo di stato, incluso un cambiamento fondamentale nei nostri diritti umani e diritti di proprietà.

Il mio pastore a Washington diceva sempre: "Se possiamo affrontarlo, Dio può aggiustarlo". In chiusura di *mRNA Vaccine Toxicity,* preghiamo affinché affrontiate i rischi della tecnologia mRNA e le sue implicazioni più ampie e che utilizziate tale conoscenza per proteggere quante più persone possibil Se attualmente lavori o finanzi questa macchina per uccidere, ti preghiamo

Machine Translated by Google

sposterai il tuo tempo e il tuo sostegno da ciò che porta morte e povertà verso ciò che dà vita e costruisce ricchezza.

Scegli la vita e aiuta chi ami a fare lo stesso. Il nostro futuro dipende da questo.

Machine Translated by Google

Riferimenti

[1] Moderna Inc.: *delega Moderna 2023.* 2023. URL: https://archive.org/details/moderna-proxy-statement-2023.

[2] T. Binder: *The Prevailing Corona Nonsense Narrative, Debunked in 10 or 26 Minutes.* 2021. url: https://doctors4covidethics.org/the prevalenting-corona-nonsense-narrative-debunked-in-10-or 26-minutes/.

[3] L. Yan et al.: Caratteristiche insolite del genoma SARS-CoV-2 che suggeriscono una sofisticata modifica di laboratorio piuttosto che un'evoluzione naturale e delineazione della sua probabile via sintetica. *Prestampa* (2020). doi: 10.5281/zenodo.4028830.

[4] L. Yan et al.: SARS-CoV-2 è un'arma biologica illimitata: una verità rivelata attraverso la scoperta di una frode scientifica organizzata su larga scala. *Prestampa* (2020). doi: 10.5281/zenodo.4073131.

[5] K. Schwab e T. Malleret: *COVID-19: The Great Reset.* Pubblicazione del forum, 2020.

[6] DG Rancourt et al.: *Valutazione della virulenza di SARS-CoV-2 in Francia, dalla mortalità per tutte le cause 1946-2020.* 2020. url: https: // denisrancourt.ca/entries.php?id=10.

[7] RB Brown: lezioni di salute pubblica apprese dai pregiudizi nella sopravvalutazione della mortalità da coronavirus. *Disastro Med. Preparazione alla salute pubblica.* (2020), 1–24. pmid: 32782048.

[8] JPA Ioannidis: tasso di mortalità per infezione da COVID-19 dedotto dai dati di sieroprevalenza. *Toro. Organo Mondiale della Sanità.* (2020), BLT.20.265892. url: https : / / www . Chi . int / bollettino / primo / BLT . 20 . online 265892.pdf.

[9] JPA Ioannidis: Riconciliazione delle stime della diffusione globale e dei tassi di mortalità per infezione di COVID-19: una panoramica delle valutazioni sistematiche. *Euro. J.Clin. Investire.* 5 (2021), e133554. pmid: 33768536.

[10] PA McCullough et al.: Trattamento multifarmaco sequenziale altamente mirato e multiforme dell'infezione da SARS-CoV-2 ad alto rischio ambulatoriale precoce (COVID-19). *Recensioni in medicina cardiovascolare* 21 (2020), 517–530. pmid: 33387997.

Machine Translated by Google

[11] PE Marik et al.: Una revisione scoping della fisiopatologia di COVID-1
Int. J. Immunopatol. Pharmacol. 35 (2021), 20587384211048026. pmid: 34569339.

[12] Anonimo: *l'OMS consiglia di utilizzare l'ivermectina solo per il trattamento del COVID 19 all'interno di studi clinici.* 2021. url: https://www.who.int/news room/ feature-stories/detail/who-advises-that-ivermectin only-be-used-to-treat-covid-19-within-clinical-trials.

[13] N. Hanna et al.: Rilevazione di vaccini a RNA messaggero COVID-19 in Latte materno umano. *Pediatria JAMA* (2022). pmid: 36156636.

[14] Biblioteca nazionale di medicina degli Stati Uniti: *ClinicalTrials.gov.* 2022. URL: ClinicalTrials.gov.

[15] DM Knipe e PM Howley: *Fields Virology.* Wolters Kluwer, 2013.

[16] PJ Delves et al.: *Immunologia essenziale di Roitt.* Wiley Blackwell, 2017.

[17] P. Marik: *Una panoramica dei protocolli MATH+, I-MASK+ e I-RECOVER (Guida alla gestione del COVID-19).* 2021. url: https: // covid19criticalcare . com / wp - content / uploads / 2020 / 12 / FLCCC-Protocols-%E2%80%93-A-Guide-to-the-Management-of COVID-19.pdf.

[18] S. Bhakdi e J. Tranum-Jensen: Natura molecolare della lesione del complemento. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 75 (1978), 5655–5659. pmid: 281714.

[19] J. Tranum-Jensen et al.: Complement lysis: the ultrastructure and orient tation of the C5b-9 complex on target sheep erythrocyte membrane.
Rivista scandinava di immunologia 7 (1978), 45–6. pmid: 635472.

[20] K. Karikó et al.: Soppressione del riconoscimento dell'RNA da parte dei recettori Toll-like: l'impatto della modifica dei nucleosidi e l'origine evolutiva dell'RNA . *Immunità* 23 (2005), 165-75. pmid: 16111635.

[21] TG Kimman et al.: Risposta anticorpale locale e sistemica all'infezione da virus respiratorio sinciziale bovino e reinfezione nei vitelli con e senza anticorpi materni. *Giornale di microbiologia clinica* 25 (1987), 1097–106. pmid: 2954996.

[22] S. Crotty et al.: All'avanguardia: memoria a lungo termine delle cellule B nell'uomo dopo la vaccinazione contro il vaiolo. *J. Immunol.* 171 (2003), 4969-73. pmid: 14607890.

[23] L. Yang et al.: Diminuzione dell'immunità e ricomparsa di morbillo e parotite nell'era dei vaccini. *Corr. Opin. Virolo.* 40 (2020), 48-54. pmid: 32634672.

[24] S. Vygen et al.: Calante immunità contro la parotite nei giovani adulti vaccinati, Francia 2013. *Euro Surveill.* 21 (2016), 30156. pmid: 26987576.

[25] J. Qu et al.: Profilo dell'immunoglobulina G e degli anticorpi IgM contro la sindrome respiratoria acuta grave Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clino. Infettare. Dis.* 71 (2020), 2255–2258. pmid: 32337590.

Machine Translated by Google

[26] SS Nielsen et al.: SARS-CoV-2 suscita robuste risposte immunitarie adattative indipendentemente dalla gravità della malattia. *EBioMedicine* 68 (2021), 103410. pmid: 34098342.

[27] M. Dugas et al.: Un decorso meno grave di COVID-19 è associato a livelli elevati di anticorpi contro i coronavirus umani stagionali OC43 e HKU1 (HCoV OC43, HCoV HKU1). *Int. J. Infettare. Dis.* 105 (2021), 304-306. pmid: 33636357.

[28] J. Mateus et al.: Epitopi di cellule T SARS-CoV-2 selettivi e cross-reattivi in esseri umani non esposti. *Scienza* 370 (2020), 89–94. pmid: 32753554.

[29] A. Grifoni et al.: Obiettivi delle risposte delle cellule T al coronavirus SARS-CoV-2 negli esseri umani con malattia COVID-19 e individui non esposti. *Cella* 181 (2020), 1489–1501.e15. pmid: 32473127.

[30] C.-T. Tseng et al.: L'immunizzazione con i vaccini contro il coronavirus della SARS porta all'immunopatologia polmonare in caso di sfida con il virus della SARS. *PLoS One* 7 (2012), e35421. pmid: 22536382.

[31] CY Yong et al.: Recenti progressi nello sviluppo del vaccino contro la sindrome respiratoria del Medio Oriente-Coronavirus. *Davanti. Microbiolo.* 10 (2019), 1781. pmid: 31428074.

[32] M. Cloutier et al.: ADE e iperinfiammazione nell'infezione da SARS-CoV2 - confronto con febbre emorragica dengue e peritonite infettiva felina . *Citochina* 136 (2020), 155256. pmid: 32866898.

[33] WS Lee et al.: Potenziamento dipendente dagli anticorpi e vaccini e terapie SARS-CoV-2. *Nat. Microbiolo.* 5 (2020), 1185–1191. pmid: 32908214.

[34] JA Tetro: COVID-19 sta ricevendo ADE da altri coronavirus? *Mi crobi e infezioni* 22 (2020), 72–73. pmid: 32092539.

[35] H. Ulrich et al.: Dengue Fever, COVID-19 (SARS-CoV-2), and Antibody Dependent Enhancement (ADE): A Perspective. *Citometria A* 97 (2020), 662–667. pmid: 32506725.

[36] AB Schuren et al.: Recenti progressi nell'evasione virale del percorso di elaborazione MHC Classe I. *Corr. Opin. Immunolo.* 40 (2016), 43–50. pmid: 27065088.

[37] Y. Kurono: Il sistema immunitario della mucosa del tratto respiratorio superiore e i recenti progressi nei vaccini della mucosa. *Auris nasus laringe* (2021). doi: 10.1016/j.anl.2021.07.003.

[38] JR McGhee et al.: Il sistema immunitario della mucosa: dai concetti fondamentali allo sviluppo del vaccino. *Vaccino* 10 (1992), 75-88. pmid: 1539467.

[39] MH Kim et al.: Risposte immunitarie superiori indotte dall'immunizzazione intranasale con vaccino ricombinante a base di adenovirus che esprime la proteina Spike a lunghezza intera della sindrome respiratoria del Medio Oriente coron avirus. *PLoS One* 14 (2019), e0220196. pmid: 31329652.

Machine Translated by Google

[40] L. Meyer-Arndt et al.: All'avanguardia: le risposte anticorpali sieriche ma non mucose sono associate a cellule T CD4+ reattive incrociate SARS-CoV-2 preesistenti dopo la vaccinazione BNT162b2 negli anziani. *J. Immunolo.* 208 (2022), 1001–1005. pmid: 35121642.

[41] E. Martinuzzi et al.: Una singola dose di vaccino mRNA BNT162b2 induce l'immunità delle vie aeree nei soggetti SARS-CoV-2 naive e guariti da COVID-19. *Clino. Infettare. Dis.* (2022). pmid: 35579991.

[42] NVV Chau et al.: *Trasmissione della variante delta SARS-CoV-2 tra gli operatori sanitari vaccinati, Vietnam.* 2021. doi: 10.2139/ssrn. 3897733.

[43] A. Singanayagam et al.: Trasmissione comunitaria e cinetica della carica virale della variante SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) in individui vaccinati e non vaccinati nel Regno Unito: uno studio prospettico, longitudinale, di coorte. *Lancetta infetta. Dis.* (2021). doi: 10.1016/s1473-3099(21)00648-4.

[44] H. Wang et al.: Sviluppo di un candidato vaccino inattivato, BBIBP CorV, con una potente protezione contro SARS-CoV-2. *Cella* 182 (2020), 713–721.e9. pmid: 32778225.

[45] E. Twentyman et al.: Raccomandazione ad interim del comitato consultivo sulle pratiche di immunizzazione per l'uso del Novavax COVID-19 Vaccine in Persons Aged ÿ18 years—United States, July 2022. *MMWR* 71 (2022), 988–992. doi: 10.15585/mmwr.mm7131a2.

[46] D.-H. Kang et al.: Miocardite fulminante a cellule giganti in seguito a vaccinazione eterologa di ChAdOx1 nCoV-19 e Pfizer-BioNTech COVID-19. *Medicina* 58 (2022). pmid: 35334625.

[47] S. Kazama et al.: Miocardite fulminante comprovata da biopsia che richiede supporto circolatorio meccanico dopo la vaccinazione con mRNA COVID-19. *CJC Open* 4 (2022), 501–505. pmid: 35187464.

[48] H. Jafari et al.: Eradicazione della polio. Efficacia del poliovirus inattivato vac cinema in India. *Scienza* 345 (2014), 922–5. pmid: 25146288.

[49] P. Guermonprez e S. Amigorena: percorsi per la presentazione incrociata dell'antigene. *Sperma Springer. Immunopatol.* 26 (2005), 257–71. pmid: 15592842.

[50] D. Sengupta et al.: La degradazione del proteasoma all'interno degli organelli endocitici media la presentazione incrociata dell'antigene. *EMBO J.* 38 (2019), e99266. pmid: 31271236.

[51] L. Qin et al.: Evoluzione e relazioni evolutive tra ceppi di virus vaccinico esistenti. *J.Virol.* 89 (2015), 1809–24. pmid: 25410873.

[52] MJ Babic: Eczema vaccinatum: una reazione al vaccino contro il vaiolo. Un rapporto di una conseguenza rara ma potenzialmente letale. *Sono. J. Nurs.* 107 (2007), 30–1. pmid: 17667384.

Machine Translated by Google

[53] SL Nuismer et al.: Sradicare malattie infettive usando debolmente trans vaccini mancanti. *Proc. Biol. Sci.* 283 (2016). pmid: 27798311.

[54] AJ Basinski et al.: Valutazione della promessa di vaccini trasmissibili ricombinanti. *Vaccino* 36 (2018), 675–682. pmid: 29279283.

[55] CC Burns et al.: Multiple Independent Emergences of Type 2 Vaccine Derived Polioviruses during a Large Outbreak in Northern Nigeria. *J. Virolo.* 87 (2013), 4907–4922. pmid: 23408630.

[56] O. Andries et al.: L'mRNA incorporato nella N1 -metilpseudouridina esegue l'mRNA incorporato nella pseudouridina fornendo un'espressione proteica potenziata e una ridotta immunogenicità nelle linee cellulari di mammifero e nei topi. *J. Controllo. Rilascio* 217 (2015), 337–344. pmid: 26342664.

[57] N. Pardi et al.: I vaccini mRNA modificati con nucleosidi inducono un potente helper follicolare T e risposte delle cellule B del centro germinale. *J. Esp. Med.* 215 (2018), 1571–1588. pmid: 29739835.

[58] Anonimo: *Rapporto di valutazione EMA: COVID-19 Vaccine Moderna.* 2021. url: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment report/spikevax - precedentemente - covid - 19 - vaccine - moderna - epar-public-assessment-report_en.pdf.

[59] Anonimo: *documento informativo della FDA: Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine.* 2020. URL: https://www.fda.gov/media/144245/download.

[60] Anonimo: *Rapporto di valutazione dell'EMA: Comirnaty.* 2021. url: https: / / www . ema. europa. eu / en / documenti / assessment - report / comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf.

[61] PD Thacker: Covid-19: il ricercatore denuncia i problemi di integrità dei dati nella sperimentazione del vaccino di Pfizer. *BMJ* (2021), n2635. doi: 10.1136/bmj.n2635.

[62] M. Palmer et al.: *Sull'uso dei vaccini mRNA Pfizer e Moderna COVID 19 nei bambini e negli adolescenti.* 2022. url: https: // doctor4covidethics . org / su - l'uso - dei - vaccini - pfizer - e-moderna-covid-19-mrna-nei-bambini-e adolescenti/.

[63] AF Ogata et al.: Antigene del vaccino SARS-CoV-2 circolante rilevato nel plasma dei destinatari del vaccino mRNA-1273. *Clino. Infettare. Dis.* 74 (2022), 715–718. pmid: 34015087.

[64] S. Bansal et al.: All'avanguardia: gli esosomi circolanti con la proteina COVID Spike sono indotti dalla vaccinazione BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) prima dello sviluppo di anticorpi: un nuovo meccanismo per l'attivazione immunitaria da parte dei vaccini mRNA. *J. Immunol.* 207 (2021), 2405–2410. pmid: 34654691.

[65] M. Palmer e S. Bhakdi: *Persistenza a lungo termine della proteina spike SARS-CoV 2: prove e implicazioni.* 2021. url: https: // doctor4covidethics . org / persistenza - a lungo termine - del - sars-cov-2-spike-protein-evidence-and-implications-2/.

Machine Translated by Google

[66] K. Röltgen et al.: Imprinting immunitario, ampiezza del riconoscimento delle varianti e risposta del centro germinale nell'infezione e nella vaccinazione umane da SARS-CoV-2. *Cella* (2022). pmid: 35148837.

[67] E. Magen et al.: Caratterizzazione clinica e molecolare di un raro caso di miosite associata al vaccino BNT162b2 mRNA COVID-19. *Vaccini* 10 (2022). pmid: 35891299.

[68] MA Bruusgaard-Mouritsen et al.: Manifestazioni cliniche e impatto sulla vita quotidiana dell'allergia al polietilenglicole (PEG) in dieci pazienti. *Clino. Esp. Allerg.* (2021). pmid: 33394522.

[69] L. Klimek et al.: Componenti allergenici del vaccino mRNA-1273 per COVID-19: possibile coinvolgimento di polietilenglicole e attivazione del complemento mediata da IgG. *Allergia* (2021). pmid: 33657648.

[70] A. Troelnikov et al.: La reattività dei basofili a BNT162b2 è mediata da nanoparticelle lipidiche PEGilate in pazienti allergici al PEG. *J. Allerg. Clino. Immunolo.* (2021). pmid: 33991580.

[71] M. Li et al.: Miocardite o pericardite a seguito del vaccino COVID-19 negli adolescenti: una revisione sistematica. *Vaccini* 10 (2022). pmid: 36016204.

[72] B. Shilhavy: *43.898 morti, 4.190.493 feriti a seguito di vaccini COVID nel database europeo delle reazioni avverse.* 2022. url: https: //healthimpactnews.com/ 2022/43898- dead- 4190493- feriti a seguito di - covid - 19 - vaccini - in - database - europeo - di - reazioni-avverse/.

[73] Y. Wang et al.: Reazione incrociata dell'antigene SARS-CoV con autoanticorpi nelle malattie autoimmuni. *Cellula. Mol. Immunolo.* 1 (2004), 304–7. pmid: 16225774.

[74] MF Cusick et al.: Mimetismo molecolare come meccanismo di malattia autoimmune. *Clino. Rev. Allergy Immunol.* 42 (2012), 102–11. pmid: 22095454.

[75] KT Coppieters et al.: Infezioni virali e mimetismo molecolare nel diabete di tipo 1. *APMIS* 120 (2012), 941–9. pmid: 23051179.

[76] G. Halpert e Y. Shoenfeld: SARS-CoV-2, il virus autoimmune. *Au toimmun. Rev.* 19 (2020), 102695. pmid: 33130000.

[77] Y. Chen et al.: Fenomeni autoimmuni di nuova insorgenza nei bovini post-COVID-19 nazione. *Immunologia* 165 (2022), 386–401. pmid: 34957554.

[78] J. Lyons-Weiler: L'innesco patogeno probabilmente contribuisce a malattie e mortalità gravi e critiche in COVID-19 tramite l'autoimmunità. *Giornale dell'autoimmunità traslazionale* 3 (2020), 100051. pmid: 32292901.

[79] D. Kanduc e Y. Shoenfeld: Mimetismo molecolare tra glicoproteina spike SARS-CoV-2 e proteomi dei mammiferi: implicazioni per il vaccino. *Immunolo. Ris.* 68 (2020), 310–313. pmid: 32946016.

Machine Translated by Google

[80] LE Muñoz et al.: Autoimmunità e infiammazione cronica: due passaggi correlati alla clearance nell'eziopatogenesi del LES. *Autoimmune. Rev.* 10 (2010), 38–42. pmid: 20817127.

[81] CA Cañas et al.: I pazienti con policondrite recidivante e pregresso trauma cartilagineo presentano più fenomeni di autoimmunità. *Reumatolo. Int.* 32 (2012), 541–3. pmid: 21267573.

[82] F. Tanriverdi et al.: Indagine sugli anticorpi antiipotalamo e antipituitari nei pugili dilettanti: la disfunzione ipofisaria indotta da traumi cranici ripetuti cronici è associata all'autoimmunità? *Euro. J. Endocrinol.* 162 (2010), 861–7. pmid: 20176736.

[83] RW Frenck et al.: Sicurezza, immunogenicità ed efficacia del vaccino BNT162b2 Covid-19 negli adolescenti. *N. inglese J.Med.* (2021). pmid: 34043894.

[84] K. Ali et al.: Valutazione del vaccino mRNA-1273 SARS-CoV-2 negli adolescenti centesimi. *N. inglese J.Med.* (2021). pmid: 34379915.

[85] S. Ndeupen et al.: Il componente di nanoparticelle lipidiche della piattaforma mRNA-LNP utilizzato negli studi preclinici sui vaccini è altamente infiammatorio. *iScience* 24 (2021), 103479. pmid: 34841223.

[86] F. Bril et al.: Epatite autoimmune che si sviluppa dopo il vaccino contro la malattia da coronavirus 2019 (COVID-19): causalità o incidente? *J. Hepatol.* 75 (2021), 222–224. pmid: 33862041.

[87] P. Caron: Malattie autoimmuni e infiammatorie della tiroide in seguito a vaccinazione con vaccini SARS-CoV-2: dall'eziopatogenesi alla gestione clinica. *Endocrino* (2022). pmid: 35763241.

[88] ME Mingot-Castellano et al.: COVID-19 Vaccines and Autoimmune Patologie ematologiche. *Vaccini* 10 (2022). pmid: 35746569.

[89] A. Pujol et al.: La tiroide come bersaglio dell'autoimmunità adiuvante/sindrome infiammatoria dovuta alla vaccinazione SARS-CoV2 basata su mRNA : dalla malattia di Graves alla tiroidite silente. *J. Endocrinol. Investire.* 45 (2022), 875–882. pmid: 34792795.

[90] A. Català et al.: Reazioni cutanee dopo la vaccinazione SARS-COV-2: uno studio nazionale spagnolo trasversale su 405 casi. *Fr. J. Dermatol.* (2021). pmid: 34254291.

[91] K. Ajmera et al.: Complicanze gastrointestinali dei vaccini COVID-19. *Cureo* 14 (2022), e24070. pmid: 35573556.

[92] Y.-T. Hung et al.: Pioderma gangrenoso bolloso emorragico in seguito alla vaccinazione contro il COVID-19. *J.Eur. Acad. Dermatolo. Venereolo.* (2022). pmid: 35398933.

[93] J. Mitchell e Q.-Y. Yue: Appendicite come possibile segnale di sicurezza per i vaccini COVID-19. *Vaccino X9* (2021), 100122. pmid: 34746743.

Machine Translated by Google

[94] U. Krüger: *Vaccinazione COVID e cancro turbo: evidenza patologica.* 2022. url: https: // doctor4covidethics . org / covid - vaccinazione-e-turbo-cancro-prove-patologiche/.

[95] Z. Qin et al.: La pre-esposizione a mRNA-LNP inibisce le risposte immunitarie adattative e altera l'idoneità immunitaria innata in modo ereditabile. *PLoS Pathog.* 18 (2022), e1010830. pmid: 36054264.

[96] AV Letarov et al.: Le particelle libere della proteina S1 della punta SARS-CoV-2 possono svolgere un ruolo nella patogenesi dell'infezione da COVID-19. *Biochimica Mosc* 86 (2021), 257–261. pmid: 33838638.

[97] S. Belham: *Mondo Istologia.* 2022. url: http://www.histology-world.con/.

[98] T. Iino et al.: Polyarteritis nodosa with aortic dissection: necrotizing vasculite of the vasa vasorum. *J. Reumatolo.* 19 (1992), 1632–6. pmid: 1361205.

[99] BM Voorzaat et al.: Carenza di alfa-1 antitripsina che si presenta con vasculite associata a MPO-ANCA e dissezione aortica. *Caso Rep. Med.* 2017 (2017), 8140641. pmid: 28367219.

[100] A. Ramandi et al.: Dissezione aortica e Covid-19; una revisione sistematica completa. *Problemi attuali in cardiologia* (2022), 101129. pmid: 35139402.

[101] MA Tuncer et al.: Associazione di causalità tra infezione da COVID-19 e dissezione aortica. *Anatol. J. Cardiolo.* 26 (2022), 338–339. pmid: 35435848.

[102] M. Takahashi et al.: Un caso clinico autoptico di dissezione aortica complicata da pericardite istiolinfocitica e infiammazione aortica dopo la vaccinazione con mRNA COVID-19. *Gamba. Med. Tokyo* 59 (2022), 102154 pmid: 36191411.

[103] K. Chida et al.: Rottura dell'arteria vertebrale che disseca l'aneurisma dopo la vaccinazione mRNA anti-COVID-19: un rapporto di due casi. *Caso NMC Rep. J.* 9 (2022), 95–100. pmid: 35646499.

[104] KM Chue et al.: Pseudoaneurisma viscerale raro spontaneo che si presenta con rottura dopo la vaccinazione COVID-19. *ANZ J.Surg.* 92 (2022), 915–917. pmid: 34480824.

[105] BH Kim e MC Yoo: emorragia intracranica dovuta alla potenziale rottura di una malformazione arterovenosa dopo la vaccinazione con mRNA BNT162b2 COVID-19 in una giovane donna coreana: caso clinico. *Vaccini* 10 (2022). pmid: 35334996.

[106] S. Oshida et al.: Rottura di aneurisma intracranico entro tre giorni dopo aver ricevuto la vaccinazione mRNA anti-COVID-19: tre case report. *Surg. Neurolo. Int.* 13 (2022), 117 pmid: 35509565.

Machine Translated by Google

[107] R. Takeyama et al.: Emorragia intracerebrale dovuta a vasculite in seguito alla vaccinazione COVID-19: un caso clinico. *Acta Neurochir. Vienna* 164 (2022), 543–547. pmid: 34783899.

[108] L. Roncati et al.: Una serie di tre casi di decessi trombotici in pazienti di età superiore ai 50 anni con comorbidità temporalmente dopo la vaccinazione modRNA COVID-19 . *Patogeni* 11 (2022). pmid: 35456110.

[109] YN Aye et al.: Acute Myocardial Infarction and Myocarditis following Vaccinazione COVID-19. *QJM* (2021). pmid: 34586408.

[110] JG Sung et al.: Infarto miocardico acuto entro 24 ore dopo la vaccinazione contro il COVID-19. *Sono. J. Cardiolo.* 156 (2021), 129–131. pmid: 34364657.

[111] Y. Kawamura et al.: Un caso di infarto miocardico con sopraslivellamento del segmento ST entro 24 ore da una terza dose di vaccino mRNA COVID-19. *Cardiovascolare. Revasc. Med.* (2022). pmid: 35718694.

[112] Anonimo: *OpenVAERS COVID Vaccine Data.* 2021. URL: https://www.openvaers.com/covid-data.

[113] Z. Kolahchi et al.: Ictus ischemico acuto e trombocitopenia trombotica immunitaria indotta da vaccino dopo la vaccinazione COVID-19; una revisione sistematica. *J. Neurol. Sci.* 439 (2022), 120327. pmid: 35752132.

[114] A. Alhashim et al.: Ampia trombosi del seno venoso cerebrale (CVST) Dopo la prima dose di Pfizer-BioNTech BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccino senza sindrome trombotica da trombocitopenia (TTS) in una donna sana. *Sono. J. Caso Rep.* 23 (2022), e934744. pmid: 35136010.

[115] J. Finsterer e S. Nics: Trombosi del seno venoso dopo il secondo vaccino di un vaccino SARS-CoV-2 basato su mRNA. *Emorragie cerebrali* 3 (2022), 36-38. pmid: 34901793.

[116] MIA Qureshi et al.: Trombosi del seno venoso dopo la prima dose di vaccino Pfizer BioNTech. *Caso BMJ Rep.* 15 (2022). pmid: 35606039.

[117] L. Dias et al.: Trombosi venosa cerebrale dopo vaccino BNT162b2 mRNA SARS CoV-2. *J. Ictus Cerebrovasc. Dis.* 30 (2021), 105906. pmid: 34111775.

[118] EY Ahn et al.: Embolia polmonare e trombosi della vena cava inferiore in un giovane paziente maschio dopo immunizzazione con mRNA-1273 (Moderna): un caso clinico. *Tubercolo. Respiro. Dis. Seul* (2022). pmid: 35822319.

[119] R. Scendoni et al.: Siti multipli di trombosi senza topenia trombotica dopo una seconda dose di vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19. *Int. J. Immunopatol. Pharmacol.* 36 (2022), 3946320221128534 pmid: 36123789.

[120] T.-G. Lee et al.: Infarto del colon gastrico e non mesenterico acuto dopo vaccinazione con mRNA COVID-19. *Asiatico J.Surg.* 45 (2022), 1469–1470 pmid: 35618584.

Machine Translated by Google

[121] H. Suzuki et al.: La fisiopatologia della nefropatia da IgA. *Marmellata. soc. Nefrolo.* 22 (2011), 1795–803. pmid: 21949093.

[122] S. Nakatani et al.: Vasculite da IgA comprovata da biopsia renale di nuova insorgenza dopo aver ricevuto il vaccino mRNA-1273 COVID-19: caso clinico. *Rep. caso CEN* (2022). pmid: 35075622.

[123] K. Sugita et al.: Sviluppo di vasculite IgA con grave glomeru lonephritis dopo la vaccinazione COVID-19: un caso clinico e revisione della letteratura. *Rep. caso CEN* (2022). pmid: 35275366.

[124] BJ DeOre et al.: La proteina Spike SARS-CoV-2 interrompe l'integrità della barriera emato-encefalica tramite l'attivazione di RhoA. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 16 (2021), 722–728. pmid: 34687399.

[125] S. Raghavan et al.: La proteina Spike SARS-CoV-2 induce la degradazione delle proteine giunzionali che mantengono l'integrità della barriera endoteliale. *Frontiere Cardiovasc. Med.* 8 (2021). pmid: 34179146.

[126] H.Jiang e Y.-F. Mei: il picco SARS-CoV-2 compromette la riparazione dei danni al DNA e inibisce la ricombinazione V(D)J in vitro. *Virus* 13 (2021), 2056. pmid: 34696485.

[127] RN Kostoff et al.: Perché vacciniamo i bambini contro il COVID-19? *tossico. Rep.* 8 (2021), 1665–1684. pmid: 34540594.

[128] J. Rose e PA McCullough: A Report on Myocarditis Adverse Events in the US Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) in Association with COVID-19 Injectable Biological Products. *Problemi attuali in cardiologia* (2021), 101011. url: https : // tinyurl . com / Rose - McCullough-Miocardite.

[129] H. Walach et al.: Valutazione sperimentale del contenuto di anidride carbonica nell'aria inalata con o senza maschere facciali in bambini sani: uno studio clinico randomizzato. *JAMA pediatria* (2021). pmid: 34190984.

[130] M. Skidmore: Il ruolo della malattia del circolo sociale COVID-19 e le esperienze di vaccinazione nelle decisioni di vaccinazione COVID-19: un sondaggio online della popolazione degli Stati Uniti. *BMC Infetto. Dis.* 23 (2023), 51. pmid: 36694131.

[131] AF Ogata et al.: Profiling seriale ultra sensibile degli antigeni e degli anticorpi SARS-CoV-2 nel plasma per comprendere la progressione della malattia nei pazienti COVID 19 con malattia grave. *Clino. Chim.* 66 (2020), 1562–1572. pmid: 32897389.

[132] H. Koiwaya et al.: Valutazione istopatologica seriale della mia ocardite fulminante dopo la prima dose di vaccino mRNA COVID-19. *Euro. Cuore J.* 43 (2022), 1995. pmid: 35178573.

[133] C. Baumeier et al.: Infiammazione intramiocardica dopo il vaccino COVID-19 : una serie di casi comprovati da biopsia endomiocardica. *Int. J. Mol. Sci.* 23 (2022), 6940 pmid: 35805941.

Machine Translated by Google

[134] R. Ameratunga et al.: Primo caso identificato di miocardite eosinofila necrotizzante fulminante fatale in seguito alla dose iniziale del vaccino Pfizer BioNTech mRNA COVID-19 (BNT162b2, Comirnaty): una reazione di ipersensibilità idiosincratica estremamente rara. *J.Clin. Immunolo.* (2022). pmid: 34978002.

[135] AK Verma et al.: Miocardite dopo la vaccinazione Covid-19 mRNA. *N. Inglese J.Med.* 385 (2021), 1332-1334. pmid: 34407340.

[136] S. Choi et al.: Morte improvvisa indotta da miocardite dopo mRNA di BNT162b2 Vaccinazione COVID-19 in Corea: caso clinico incentrato sui risultati istopatologici. *J. Coreano Med. Sci.* 36 (2021), e286. pmid: 34664804.

[137] JR Gill et al.: Risultati cardiaci istopatologici dell'autopsia in due centesimi di adolescenti dopo la seconda dose di vaccino COVID-19. *Arco. Pathol. Laboratorio. Con.* (2022). pmid: 35157759.

[138] M. Mörz: A Case Report: Encefalite necrotizzante multifocale e mia ocardite dopo la vaccinazione con mRNA BNT162b2 contro Covid-19. *Vaccini* 10 (2022), 2022060308. doi: 10.3390/vaccines10101651.

[139] C. So et al.: Malattia polmonare interstiziale correlata al vaccino mRNA COVID-19: Due casi clinici e revisione della letteratura. *Respirol. Caso Rep.* 10 (2022), e0938. pmid: 35355663.

[140] T. Shimizu et al.: Polmonite interstiziale dopo vaccinazione COVID-19: A relazione di tre casi. *Allergol. Int.* 71 (2022), 251-253. pmid: 34772608.

[141] NM Hughes et al.: Radiation Recall Polmonite su FDG PET/CT Attivato dalla vaccinazione COVID-19. *Clino. Nucl. Med.* 47 (2022), e281–e283. pmid: 34739397.

[142] K. Shinada et al.: Le radiazioni ricordano la polmonite dopo la vaccinazione COVID-19 zione. *Toracico. Cancro* 13 (2022), 144–145. pmid: 34791816.

[143] CR Steber et al.: Rapid Development of Clinically Symptomatic Radiation Recall Polmonite Immediatamente dopo la vaccinazione COVID-19. *Cureo* 13 (2021), e14303. pmid: 33968515.

[144] K. McGovern et al.: Polmonite da richiamo da radiazioni nel contesto di immunoterapia e radiazioni: una revisione mirata. *Sci futuro. OA* 5 (2019), UST378. pmid: 31245041.

[145] S. Jarius et al.: encefalomielite MOG dopo vaccinazione contro grave sindrome respiratoria acuta coronavirus tipo 2 (SARS-CoV-2): caso relazione e revisione completa della letteratura. *J. Neurol.* (2022). pmid: 35737110.

[146] GM Asioli et al.: Encefalite anti-LGI1 dopo la vaccinazione contro il COVID-19: una casistica. *J. Neurol.* (2022). pmid: 35751687.

[147] K. Poli et al.: Molteplici sindromi autoimmuni tra cui encefalomielite disseminata acuta, miastenia grave e tiroidite in seguito Vaccinazione COVID-19 a base di acido ribonucleico Messenger: un caso clinico . *Davanti. Neurolo.* 13 (2022), 913515. pmid: 35711270.

Machine Translated by Google

[148] A. Vogrig et al.: Encefalomielite disseminata acuta dopo la vaccinazione SARS CoV-2. *Clino. Neurolo. Neurochirurgo.* 208 (2021), 106839. pmid: 34325334.

[149] J. Werner et al.: Stato epilettico refrattario di nuova insorgenza dovuto a encefalite autoimmune dopo la vaccinazione contro SARS-CoV-2: primo caso clinico . *Davanti. Neurolo.* 13 (2022), 946644. pmid: 36051224.

[150] J.-J. Gao et al.: Encefalite acuta dopo la vaccinazione COVID-19: un caso clinico e revisione della letteratura. *Ronzio. Vaccino. Immunoaltro.* (2022), 2082206. pmid: 35700455.

[151] KH Meyer zum Büschenfelde et al.: Virus dell'epatite C (HCV) e malattie autoimmune del fegato. *Arco. Virolo. Suppl.* 4 (1992), 201–4. pmid: 1333322.

[152] FB Bianchi: Epatite autoimmune: la lezione della scoperta del virus dell'epatite C. *J. Hepatol.* 18 (1993), 273–5. pmid: 8228118.

[153] A. Jurado et al.: Epatite autoimmune di tipo 2 e infezione da virus dell'epatite C: studio degli antigeni HLA. *J. Hepatol.* 26 (1997), 983–91. pmid: 9186828.

[154] Anonimo: *documento informativo della FDA: Moderna MRNA-1273.* 2020. URL: https://www.fda.gov/media/144452/download.

[155] L. Martin-Navarro et al.: Rilevamento in situ dell'mRNA del vaccino nel citoplasma degli epatociti durante l'epatite correlata al vaccino COVID19. *J. Hepatol.* (2022). pmid: 36116717.

[156] T. Boettler et al.: La vaccinazione SARS-CoV-2 può provocare un'epatite dominante a cellule T CD8 . *J. Hepatol.* 77 (2022), 653–659. pmid: 35461912.

[157] E. Vuille-Lessard et al.: Epatite autoimmune innescata dalla vaccinazione SARS-CoV-2. *J. autoimmune.* 123 (2021), 102710. pmid: 34332438.

[158] H. Shroff et al.: Danni al fegato in seguito alla vaccinazione SARS-CoV-2: una serie di casi multicentrici. *J. Hepatol.* 76 (2022), 211-214. pmid: 34339763.

[159] JM Pinazo-Bandera et al.: Epatite acuta con caratteristiche autoimmuni dopo il vaccino COVID-19: coincidenza o fenomeno indotto dal vaccino? *Gastroenterolo. Rep. Oxf* 10 (2022), goac014. pmid: 35498817.

[160] A. Izagirre et al.: Epatite autoimmune dopo la vaccinazione COVID-19. *J. autoimmune.* 132 (2022), 102874. pmid: 35985054.

[161] L. Camacho-Domínguez et al.: Vaccino COVID-19 e autoimmunità. Un nuovo caso di epatite autoimmune e revisione della letteratura. *Giornale dell'autoimmunità traslazionale* 5 (2022), 100140. pmid: 35013724.

[162] F. Fimiano et al.: Epatite autoimmune o epatite autoimmune indotta da farmaci dopo la vaccinazione contro il Covid-19? *Fegato Int.* 42 (2022), 1204–1205 . pmid: 35230737.

[163] C. Efe et al.: Danni al fegato dopo la vaccinazione SARS-CoV-2: caratteristiche dell'epatite immuno-mediata, ruolo della terapia con corticosteroidi e risultati. *Epatologia* (2022). pmid: 35567545.

Machine Translated by Google

[164] A. Mahalingham et al.: Primo rapporto di recidiva di epatite autoimmune post-trapianto dopo la vaccinazione con SARS-CoV-2 mRNA. *Traspl. Immunolo.* 72 (2022), 101600 pmid: 35390478.

[165] GS Zin Tun et al.: Epatite immuno-mediata con il vaccino Moderna, non più una coincidenza ma una conferma. *J. Hepatol.* 76 (2022), 747–749. pmid: 34619252.

[166] FS Tan et al.: Nefrite interstiziale acuta dopo la vaccinazione COVID-19. *Caso BMJ Rep.* 15 (2022). pmid: 35589264.

[167] FS Mira et al.: Un caso di nefrite interstiziale acuta dopo due dosi del vaccino BNT162b2 SARS-CoV-2. *Int. J.Nephrol. Renovasc. Dis.* 14 (2021), 421–426. pmid: 34887676.

[168] R. Fenoglio et al.: Nefropatie comprovate da biopsia di nuova insorgenza dopo COVID Vaccinazione. *Sono. J.Nephrol.* 53 (2022), 325-330. pmid: 35354140.

[169] T. Schaubschlager et al.: De novo o glomerulonefrite ricorrente e nefrite tubulointerstiziale acuta dopo la vaccinazione COVID-19: un rapporto di sei casi da un singolo centro. *Clino. Nefrolo.* 97 (2022), 289–297. pmid: 35142282.

[170] A. Anderson et al.: Occorrenza post-vaccinazione COVID-19 di infarto splenico dovuto a trombosi arteriosa. *Caso BMJ Rep.* 14 (2021). pmid: 34876440.

[171] G. Kroumpouzos et al.: Complicazioni cutanee di vaccini mRNA e AZD1222 COVID-19: una rassegna mondiale. *Microrganismi* 10 (2022). pmid: 35336199.

[172] N. Nishimura et al.: Vasculite IgA a seguito di vaccinazione COVID-19. *mod. Reumatolo. Caso Rep.* (2022). pmid: 35253880.

[173] D. Revilla-Nebreda et al.: Lesioni acrali di nuova insorgenza sulle mani dopo la somministrazione del vaccino mRNA-1273 contro SARS-CoV-2: immagini cliniche e studio istopatologico di tre casi. *J.Eur. Acad. Dermatolo. Venereolo.* 35 (2021), e747–e749. pmid: 34310777.

[174] T. Grieco et al.: Infezione da COVID-19 e vaccino BNT162b2 che innescano lesioni simil-sarcoidi nello stesso paziente. Risposta a: Reazione simile al sarcoide in un paziente che si sta riprendendo dalla polmonite da COVID-19. *Rapporti di casi JAAD* 23 (2022), 162-163. pmid: 35079616.

[175] S. Chopra et al.: Manifestazione cutanea cutanea a seguito del vaccino RNA messaggero Moderna SARS-CoV-2 con istopatologia della reazione di ipersensibilità cutanea. *Rapporti di casi JAAD* 16 (2021), 24–25. pmid: 34414254.

[176] V. Larson et al.: Spettro clinico e istopatologico delle reazioni cutanee avverse ritardate dopo la vaccinazione COVID-19. *J. Cutan. Pathol.* 49 (2021), 34-41. pmid: 34292611.

[177] MN Alrashdi et al.: Lupus eritematoso sistemico con pancreatite acuta e rash vasculitico dopo il vaccino COVID-19: un caso clinico

Machine Translated by Google

e revisione della letteratura. *Clino. Reumatolo.* 41 (2022), 1577–1582. pmid: 35175446.

[178] A. Kreuter et al.: Induzione ed esacerbazione del lupus eritematoso cutaneo subacuto dopo vaccinazione SARS-CoV-2 basata su mRNA o vettore adenovirale. *Clino. Esp. Dermatolo.* 47 (2022), 161-163. pmid: 34291477.

[179] I. Sagy et al.: Lupus eritematoso sistemico di nuova insorgenza dopo vaccino BNT162b2 mRNA COVID-19: serie di casi e letteratura re visualizzazione. *Reumatolo. Int.* 42 (2022), 2261-2266. pmid: 36098769.

[180] YJ Chee et al.: SARS-CoV-2 mRNA Vaccination and Graves' Disease: A Report of 12 Cases and Review of the Literature. *J.Clin. Endocrinolo. Metab.* 107 (2022), e2324–e2330. pmid: 35235663.

[181] V. Francia et al.: La corona biomolecolare delle nanoparticelle lipidiche per la terapia genica. *Bioconjug. Chim.* 31 (2020), 2046–2059. pmid: 32786370.

[182] CH Kao et al.: Visualizzazione delle vie di trasporto delle lipoproteine a bassa densità attraverso le cellule endoteliali nelle regioni ramificate delle arterie di ratto. *Aterosclerosi* 116 (1995), 27-41. pmid: 7488331.

[183] I. Snelting-Havinga et al.: Visualizzazione microscopica immunoelettronica della transcitosi delle lipoproteine a bassa densità nelle arterie di ratto perfuse. *Euro. J.Cell Biol.* 48 (1989), 27–36. pmid: 2743992.

[184] E. Vasile et al.: Visualizzazione del legame, dell'endocitosi e della transcitosi delle lipoproteine a bassa densità nell'endotelio arterioso in situ. *J.Cell Biol.* 96 (1983), 1677–89. pmid: 6853599.

[185] K. Kucharz et al.: Le venule post-capillari sono il luogo chiave per la consegna cerebrale mediata dalla transcitosi di nanoparticelle terapeutiche. *Nat. Comune.* 12 (2021), 4121 pmid: 34226541.

[186] N. Hartl et al.: Dall'adsorbimento al legame covalente: funzionalizzazione dell'apolipoproteina E di nanoparticelle polimeriche per il rilascio di farmaci attraverso la barriera emato-encefalica. *Avv. Là. Weinh* 4 (2021). pmid: 33542947.

[187] B. Obermeier et al.: Sviluppo, mantenimento e rottura della barriera emato-encefalica. *Nat. Med.* 19 (2013), 1584–96. pmid: 24309662.

[188] NR Saunders et al.: I diritti e gli errori degli studi sulla permeabilità della barriera emato-encefalica: una passeggiata attraverso 100 anni di storia. *Davanti. Neurosci.* 8 (2014), 404 pmid: 25565938.

[189] M. Schlich et al.: Rilascio citosolico di acidi nucleici: il caso delle nanoparticelle lipidiche ionizzabili. *Bioeng. Trad. Med.* 6 (2021), e10213. pmid: 33786376.

[190] BM Bruininks et al.: Una visione molecolare sulla fuga del DNA lipoplesso dall'endosoma. *Vita* 9 (2020). pmid: 32297853.

[191] Anonimo: *SARS-CoV-2 mRNA Vaccine (BNT162, PF-07302048) 2.6.4 [Dichiarazione di sintesi dello studio di farmacocinetica] (giapponese).* 2020.

Machine Translated by Google

url: https : / / www . pmda. andare . jp / farmaci / 2021 / P20210212001 / 672212000_30300AMX00231_I100_1.pdf.

[192] Anonimo: *SARS-CoV-2 mRNA Vaccine (BNT162, PF-07302048) 2.6.4 Dichiarazione riassuntiva dello studio di farmacocinetica [traduzione inglese].* 2020. url: https://archive.org/details/pfizer-confidential tradotto.

[193] Anonimo: *Rapporto di valutazione non clinica BNT162b2 [mRNA] Vaccino COVID 19 (COMIRNATY™).* 2021. url: https://www.tga.gov.au/sites/default/files/foi-2389-06.pdf .

[194] TP Buzhdygan et al.: La proteina spike SARS-CoV-2 altera la funzione di barriera nei modelli in vitro microfluidici statici 2D e 3D della barriera emato-encefalica umana. *Neurobiolo. Dis.* 146 (2020), 105131. pmid: 33053430.

[195] D. Petrovszki et al.: Penetrazione della proteina Spike SARS-CoV-2 attraverso la barriera emato-encefalica, come rivelato da una combinazione di un sistema modello di coltura cellulare umana e biosensing ottico. *Biomedicine* 10 (2022). pmid: 35052867.

[196] TE Fertig et al.: L'mRNA del vaccino può essere rilevato nel sangue a 15 giorni dalla vaccinazione. *Biomedicines* 10 (2022), 1538. pmid: 35884842.

[197] JAS Castruita et al.: Le sequenze del vaccino RNA spike SARS-CoV-2 circolano nel sangue fino a 28 giorni dopo la vaccinazione COVID-19. *APMIS* 131 (2023), 128–132. pmid: 36647776.

[198] P. Rzymski e A. Fal: Aspirare o non aspirare? Considerazioni per i vaccini COVID-19. *Pharmacol. Rep.* (2022). pmid: 35320581.

[199] B. Workman: Tecniche di iniezione sicure. *Infermiere. In piedi.* 13 (1999), 47–53; quiz 54. pmid: 10497490.

[200] MR Weir: lesioni intravascolari da penicillina intramuscolare. *Clino. Pediatr. Fila* 27 (1988), 85–90. pmid: 3276426.

[201] T. Middleton et al.: Complicanze del testosterone unde canoato iniettabile nella pratica clinica di routine. *Euro. J. Endocrinol.* 172 (2015), 511–7. pmid: 25637074.

[202] C. Li et al.: L'iniezione endovenosa del vaccino mRNA COVID-19 può indurre miopericardite acuta nel modello murino. *Clino. Infettare. Dis.* (2021). pmid: 34406358.

[203] C. Lubich et al.: Il mistero degli anticorpi contro il polietilene glicole (PEG) - Cosa sappiamo? *Farm. Ris.* 33 (2016), 2239–49. pmid: 27271335.

[204] P. Sellaturay et al.: Reazioni allergiche sistemiche indotte da polietilenglicole (anafilassi). *J. Allerg. Clino. Immunolo.* 9 (2021), 670–675. pmid: 33011299.

Machine Translated by Google

[205] GT Kozma et al.: Anticorpi anti-PEG: proprietà, formazione, test e ruolo nelle reazioni immunitarie avverse ai nanobiofarmaci PEGilati. *Avv. Consegna farmaci Rev.* 154-155 (2020), 163–175. pmid: 32745496.

[206] TL Cheng et al.: Eliminazione accelerata delle proteine modificate con polietilenglicole mediante IgM anti-polietilenglicole. *Bioconjug. Chim.* 10 (1999), 520–8. pmid: 10346886.

[207] C. Lonez et al.: I lipidi cationici attivano le vie di segnalazione intracellulare. *Avv. Consegna farmaci Rev.* 64 (2012), 1749–58. pmid: 22634161.

[208] D. Christensen et al.: Liposomi cationici come coadiuvanti del vaccino. *Esperto revisione dei vaccini* 10 (2011), 513–21. pmid: 21506648.

[209] M.-G. Alameh et al.: Le nanoparticelle lipidiche migliorano l'efficacia dei vaccini a subunità mRNA e proteica inducendo robuste cellule T helper follicolari e risposte umorali. *Immunità* 54 (2021), 2877–2892.e7. pmid: 34852217.

[210] J. Jarczak et al.: Defensine: componente naturale dell'immunità innata umana . *Ronzio. Immunolo.* 74 (2013), 1069-1079. pmid: 23756165.

[211] F. Milletti: Cell-penetrating peptides: classi, origine e paesaggio attuale . *Droga Discov. Oggi* 17 (2012), 850–60. pmid: 22465171.

[212] S. Rajagopal et al.: Otto batteri gram-negativi sono 10.000 volte più sensibili ai detergenti cationici che ai detergenti anionici. *Potere. J. Microbiolo.* 49 (2003), 775–9. pmid: 15162202.

[213] J. Yu et al.: L'analisi proteomica e metabolomica integrativa rivela la tossicità dei liposomi cationici per la linea cellulare di epatociti normali umani L02. *Omica molecolare* 14 (2018), 362–372. pmid: 30247494.

[214] CC Winterbourn: riconciliare la chimica e la biologia delle specie reattive dell'ossigeno. *Nat. Chim. Biol.* 4 (2008), 278–86. pmid: 18421291.

[215] WL Nyhan: Disturbi del metabolismo delle purine e delle pirimidine. *Mol. Genet. Metab.* 86 (2005), 25–33. pmid: 16176880.

[216] MC Filion e NC Phillips: Tossicità e attività immunomodulatoria di vettori liposomiali formulati con lipidi cationici verso le cellule effluenti immunitarie. *Biochim. Biofisica. Atti* 1329 (1997), 345–56. pmid: 9371426.

[217] GA Hazelton e CA Lang: contenuto di glutatione dei tessuti nel topo che invecchia. *Biochimica. J.* 188 (1980), 25-30. pmid: 7406884.

[218] I. Urits et al.: Una rassegna di Patisiran (ONPATTRO®) per il trattamento della polineuropatia nelle persone con amiloidosi ereditaria da transtiretina. *Neurolo. Là.* 9 (2020), 301–315. pmid: 32785879.

[219] D. Adams et al.: Sicurezza ed efficacia a lungo termine di patisiran per l'amiloidosi ereditaria mediata da transtiretina con polineuropatia: risultati a 12 mesi di uno studio di estensione in aperto. *Lancetta Neurol.* 20 (2021), 49–59 . pmid: 33212063.

Machine Translated by Google

[220] H. Lin et al.: Esperienza di patisiran con stabilizzatori della transtiretina in pazienti con amiloidosi ereditaria mediata dalla transtiretina. Genere *di neurodi . Dis. Gestionale* 10 (2020), 289-300. pmid: 32519928.

[221] JF Apgar et al.: Quantitative Systems Pharmacology Model of hUGT1A1-modRNA Encoding for the UGT1A1 Enzyme to Treat Crigler-Najjar Syndrome Type 1. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 7 (2018), 404–412 pmid: 29637732.

[222] D. Garde: *Moderna, generosamente finanziata, affronta problemi di sicurezza nel coraggioso tentativo di rivoluzionare la medicina.* 2017. url: https://www.statnews.com/2017/01/10/moderna-trouble-mrna/ .

[223] W. Webb: *"Ave Maria" di Moderna.* 2021. url: https: //unlimitedhangout.com/modernas-hail-mary/ .

[224] Anonimo: *Indagine sulle contaminazioni metalliche trovate nei "vaccini" COVID-19 basati su vettori e mRNA: risultati preliminari.* 2022. url: https: // doctor4covidethics . org / indagine - sulle - contaminazioni-metalliche-trovate-nei- risultati-preliminari-dei-vaccini-covid-19-basati-su-vettore-e-mrna/.

[225] K. McKernan et al.: *Il sequenziamento dei vaccini mRNA bivalenti Moderna e Pfizer rivela quantità da nanogrammi a microgrammi di vettore di espressione dsDNA per dose.* 2023. doi: 0.31219/osf.io/b9t7m.

[226] M. Schmeling et al.: Sicurezza dipendente dal lotto del vaccino BNT162b2 mRNA COVID-19. *Euro. J.Clin. Investire.* (2023), e13998. pmid: 36997290.

[227] A. Stewart et al.: Malattia maligna nell'infanzia e irradiazione diagnostica zione in utero. *Lancetta* 271 (1956), 447. pmid: 13358242.

[228] A. Stewart e GW Kneale: Effetti della dose di radiazioni in relazione ai raggi X ostetrici e ai tumori infantili. *Lancetta* 1 (1970), 1185–8. pmid: 4192374.

[229] EB Harvey et al.: Esposizione prenatale ai raggi X e cancro infantile in Gemelli. *N. inglese J.Med.* 312 (1985), 541–5. pmid: 3969117.

[230] R. Wakeford: Leucemia infantile in seguito a esposizione diagnostica medica a radiazioni ionizzanti in utero o dopo la nascita. *Radiare. prot. Dosimetria* 132 (2008), 166–74. pmid: 18922822.

[231] Y. Suzuki et al.: Il test del micronucleo e l'eritropoiesi. Effetti dell'eritropoietina e di un mutageno sul rapporto tra eritrociti policromatici e normocromatici (rapporto P/N). *Mutagenesi* 4 (1989), 420–4. pmid: 2516221.

[232] JA Heddle et al.: L'induzione di micronuclei come misura della genotossicità . Un rapporto del programma Gene-Tox dell'Agenzia per la protezione ambientale degli Stati Uniti. *Mutato. Ris.* 123 (1983), 61-118. pmid: 6888413.

[233] S. Sommer et al.: Analisi del micronucleo: lo stato dell'arte e il futuro Indicazioni. *Int. J. Mol. Sci.* 21 (2020). pmid: 32102335.

Machine Translated by Google

[234] CT Inglut et al.: Considerazioni immunologiche e tossicologiche per la progettazione dei liposomi. *Nanomateriali* 10 (2020). pmid: 31978968.

[235] D. Baltimora: DNA polimerasi RNA-dipendente nei virioni del tumore a RNA virus. *Natura* 226 (1970), 1209–11. pmid: 4316300.

[236] S. Spiegelman et al.: Caratterizzazione dei prodotti delle DNA polimerasi dirette dall'RNA nei virus a RNA oncogeni. *Natura* 227 (1970), 563–7. pmid: 4317039.

[237] Y. Sakaki et al.: La famiglia di primati LINE-1 può codificare una proteina simile alla trascrittasi inversa. *Harb primavera fredda. Sinp. Quant. Biol.* 51 Pt 1 (1986), 465–9. pmid: 2438081.

[238] P. Klenerman et al.: Un virus a RNA non retrovirale persiste in forma di DNA. *Natura* 390 (1997), 298–301. pmid: 9384383.

[239] MB Geuking et al.: La ricombinazione del retrotrasposone e del virus dell'RNA esogeno risulta nell'integrazione del cDNA non retrovirale. *Scienza* 323 (2009), 393–6. pmid: 19150848.

[240] C. Esnault et al.: I retrotrasposoni Human LINE generano elaborati pseudogeni. *Nat. Genet.* 24 (2000), 363–7. pmid: 10742098.

[241] R. Cordaux e MA Batzer: L'impatto dei retrotrasposoni sull'evoluzione del genoma umano. *Recensioni sulla natura. Genetica* 10 (2009), 691–703. pmid: 19763152.

[242] W. Ding et al.: Elementi L1, pseudogeni e retrogeni elaborati nei genomi dei mammiferi. *IUBMB Life* 58 (2006), 677–85. pmid: 17424906.

[243] I. Ovchinnikov et al.: Caratterizzazione genomica di recenti inserimenti umani di LINEA 1: prove a sostegno dell'inserimento casuale. *Genoma Ris.* 11 (2001), 2050–8. pmid: 11731495.

[244] CR Beck et al.: LINE-1 Elements in Structural Variation and Disease. *Anno. Rev. Genomics Hum. Genet.* 12 (2011), 187-215. pmid: 21801021.

[245] JR Kemp e MS Longworth: Crossing the LINE Toward Genomic Instability: LINE-1 Retrotransposition in Cancer. *Davanti. Chim.* 3 (2015), 68. pmid: 26734601.

[246] S. Kubo et al.: Retrotrasposizione di L1 in cellule somatiche umane primarie e non in divisione. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103 (2006), 8036–41. pmid: 16698926.

[247] I. Georgiou et al.: Espressione dell'RNA di retrotrasposone ed evidenza di eventi di retrotrasposizione negli ovociti umani. *Ronzio. Mol. Genet.* 18 (2009), 1221–8. pmid: 19147684.

[248] VA Belyi et al.: Ereditarietà inaspettata: integrazioni multiple di sequenze di un antico bornavirus e di ebolavirus/marburgvirus nei genomi dei vertebrati. *PLoS Pathog.* 6 (2010), e1001030. pmid: 20686665.

[249] M. Horie et al.: Elementi di virus RNA endogeni non retrovirali in mam genomi maliani. *Natura* 463 (2010), 84–7. pmid: 20054395.

Machine Translated by Google

[250] M. Horie e K. Tomonaga: fossili non retrovirali nei genomi dei vertebrati. *Virus* 3 (2011), 1836–48. pmid: 22069518.

[251] A. Katzourakis e RJ Gifford: elementi virali endogeni negli animali genomi. *PLoS Genet.* 6 (2010), e1001191. pmid: 21124940.

[252] S. Chiba et al.: Diffusa endogenizzazione di sequenze genomiche di virus a RNA non retrovirali in genomi vegetali. *PLoS Pathog.* 7 (2011), e1002146. pmid: 21779172.

[253] EV Koonin: Taming of the scaltro: nuovi geni eucariotici da virus a RNA. *BMC Biol.* 8 (2010), 2. pmid: 20067611.

[254] H. Liu et al.: Trasferimento genico orizzontale diffuso da virus a RNA a doppio filamento a genomi nucleari eucariotici. *J.Virol.* 84 (2010), 11876–87 . pmid: 20810725.

[255] O. Dhellin et al.: Differenze funzionali tra il retro trasposone LINE umano e la trascrittasi inversa retrovirale per la trascrizione inversa dell'mRNA in vivo. *EMBO J.* 16 (1997), 6590–602. pmid: 9351839.

[256] L. Zhang et al.: L'RNA SARS-CoV-2 retrotrascritto può integrarsi nel genoma delle cellule umane in coltura e può essere espresso nei tessuti derivati dal paziente. *Proc. Natl. Acad. Sci. Stati Uniti* 118 (2021). pmid: 33958444.

[257] M. Aldén et al.: Trascrizione inversa intracellulare di Pfizer BioNTech COVID-19 mRNA Vaccine BNT162b2 in vitro nella linea cellulare di fegato umano. *Corr. Problemi Mol. Biol.* 44 (2022), 1115-1126. pmid: 35723296.

[258] DC Hancks e HH Kazazian: Retrotrasposoni umani attivi: variazione e malattia. *Corr. Opin. Genet. Dev.* 22 (2012), 191–203. pmid: 22406018.

[259] M. Palmer e J. Gilthorpe: *i vaccini mRNA COVID-19 contengono quantità eccessive di DNA batterico: prove e implicazioni.* 2023. url: https://doctors4covidethics.org/covid- 19- mrna-vaccines contains-excessive-quantities- of-bacterial- dna- evidence and-implications/.

[260] PJ Southern e P. Berg: Trasformazione di cellule di mammifero in una resistenza tibiotica con un gene batterico sotto il controllo del promotore della regione iniziale SV40. *J. Mol. Appl. Genet.* 1 (1982), 327–41. pmid: 6286831.

[261] H. Heller et al.: L'inserimento cromosomico di DNA estraneo (adenovirus tipo 12, plasmide o batteriofago lambda) è associato a una maggiore metilazione dei segmenti di DNA cellulare. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92 (1995), 5515–9. pmid: 7777540.

[262] Z. Wang et al.: Rilevazione dell'integrazione del DNA plasmidico nel DNA genomico dell'ospite dopo l'iniezione intramuscolare e l'elettroporazione. *Gene Ther.* 11 (2004), 711–21. pmid: 14724672.

Machine Translated by Google

[263] N. Van de Water et al.: Una delezione di 20,7 kb all'interno del gene del fattore VIII associata all'inserimento dell'elemento LINE-1. *Trombo. Haemost.* 79 (1998), 938–42. pmid: 9609225.

[264] K. Müller et al.: Integrazione del DNA estraneo. Perturbazioni dell'intero genoma della metilazione e della trascrizione nei genomi riceventi. *J. Biol. Chim.* 276 (2001), 14271–8. pmid: 11278495.

[265] FJT Staal et al.: Veleno facit a dose singola. Leucemia negli studi di terapia genica : questione di vettori, inserti e dosaggio? *Leucemia* 22 (2008), 1849–1852. pmid: 18769449.

[266] S. Hacein-Bey-Abina et al.: Oncogenesi inserzionale in 4 pazienti dopo terapia genica mediata da retrovirus di SCID-X1. *J.Clin. Investire.* 118 (2008), 3132–42. pmid: 18688285.

[267] R. Sipehia e G. Martucci: Trasformazione ad alta efficienza di cellule endoteliali umane mediante trasfezione mediata da Apo E con DNA plasmidico. *Biochimica. Biofisica. Ris. Comune.* 214 (1995), 206–11. pmid: 7669041.

[268] M. Takahashi et al.: Trasformazione di cellule MC3T3-E1 in seguito a stress e trasfezione con plasmide pSV2neo. *Ricerca antitumorale.* 22 (2002), 585–98. pmid: 12014626.

[269] CH Miao et al.: Espressione genica epatica a lungo termine ea livello terapeutico del fattore IX umano dopo trasferimento di plasmide nudo in vivo. *Mol. Là.* 3 (2001), 947–57. pmid: 11407909.

[270] X. Ye et al.: Correzione fenotipica completa e sostenuta dell'emofilia B nei topi dopo il trasferimento genico epatico di un plasmide di fattore IX umano ad alta espressione. *J. Trombo. Haemost.* 1 (2003), 103–11. pmid: 12871546.

[271] A. Ehrhardt et al.: Persistenza episomiale di genomi di vettori adenovirali ricombinanti durante il ciclo cellulare in vivo. *J.Virol.* 77 (2003), 7689–95. pmid: 12805471.

[272] YQ Li et al.: [La funzione del promotore T7 come elementi ad azione cis per la polimerasi II nella cellula eucariotica]. *Yi Chuan Xue Bao* 27 (2000), 455–61. pmid: 10979193.

[273] AC sulle pratiche di immunizzazione: *ACIP Evidence to Recommendations for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine.* 2021. url: https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/covid-19- pfizer biontech-etr.html.

[274] E. Mathieu et al.: Un database globale di vaccinazioni COVID-19. *Nat. Ronzio. Comportamento* 5 (2021), 947–953. pmid: 33972767.

[275] H. Cheng et al.: Efficacia e sicurezza dei vaccini COVID-19 nella fase III Prove: una meta-analisi. *Vaccini* 9 (2021). pmid: 34206032.

[276] H. Kouhpayeh e H. Ansari: Eventi avversi a seguito della vaccinazione COVID-19 : una revisione sistematica e una meta-analisi. *Int. Immunofarmaco.* 109 (2022), 108906. pmid: 35671640.

Machine Translated by Google

[277] J. Fraiman et al.: Eventi avversi gravi di interesse speciale dopo la vaccinazione con mRNA in studi randomizzati. *SSRN* (2022). URL: https: //ssrn.com/abstract=4125239.

[278] Food and D. Administration: *Emergency Use Authorization for Pfizer BioNTech Vaccine Review Memo.* 2020. URL: https://www. fda.gov/media/144416/download.

[279] H.ÿL. Wong et al.: Sorveglianza della sicurezza del vaccino COVID-19 tra le persone anziane di età pari o superiore a 65 anni. *Vaccino* 41 (2023), 532–539. pmid: 36496287.

[280] NV Center: *ricerca nel database VAERS.* 2023. URL: https: //medalerts.org/vaersdb/index.php.

[281] E. Romero et al.: Sicurezza dei vaccini mRNA somministrati durante i primi ventiquattro mesi del programma internazionale di vaccinazione COVID-19. *IJVTPR* 3 (2023), 891–910. doi: 10.56098/ijvtpr.v3i1.70.

[282] D. Montano: Frequenza e associazioni di reazioni avverse dei vaccini COVID 19 segnalati ai sistemi di farmacovigilanza nell'Unione europea e negli Stati Uniti. *Frontiere della sanità pubblica* 9 (2022), 756633. pmid: 35186864.

[283] N. Barda et al.: Sicurezza del vaccino BNT162b2 mRNA Covid-19 in un contesto nazionale. *N. inglese J.Med.* 385 (2021), 1078–1090. pmid: 34432976.

[284] J. Montgomery et al.: Miocardite a seguito di immunizzazione con vaccini mRNA COVID-19 in membri delle forze armate statunitensi. *JAMA Cardiolo.* 6 (2021), 1202–1206. pmid: 34185045.

[285] K. Jablonowski e BS Hooker: Vigilanza ritardata: un commento sulla miocardite in associazione con le iniezioni di COVID-19. *IJVTPR* 2 (2022). doi: 10.56098/ijvtpr.v2i2.61.

[286] Food and D. Administration: *Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Autorizes Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine for Emergency Use in Adoles centesimi in un'altra importante azione nella lotta contro la pandemia.* 2021. url: https: / / www . FDA. gov / news - eventi / stampa - comunicati / coronavirus - covid - 19 - aggiornamento - fda - autorizza - pfizer - biontech-covid-19-vaccine-emergency-use.

[287] C. per il controllo delle malattie: *dichiarazione del direttore del CDC sull'uso da parte di Pfizer del vaccino COVID 19 negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.* 2021. URL: https://www. Centro per la prevenzione e il controllo delle malattie . gov / media / releases / 2021 / s0512 - comitato consultivo - firma.html.

[288] C. per il controllo delle malattie: *miocardite e pericardite dopo la vaccinazione con mRNA COVID-19.* 2021. url: https://web.archive.org/web/20210623132215/https://www . Centro per la prevenzione e il controllo delle malattie . gov / coronavirus / 2019 - ncov/vaccines/safety/myocarditis.html.

Machine Translated by Google

[289] ME Oster et al.: Casi di miocardite segnalati dopo la vaccinazione COVID 19 basata su mRNA negli Stati Uniti da dicembre 2020 ad agosto 2021. *JAMA* 327 (2022), 331–340. pmid: 35076665.

[290] M. Li et al.: Miocardite e pericardite a seguito di vaccinazione COVID-19: disuguaglianze nell'età e nei tipi di vaccino. *J.Pers. Med.* 11 (2021). pmid: 34834458.

[291] W. Straus et al.: Analisi della miocardite tra 252 milioni di destinatari di mRNA-1273 in tutto il mondo. *Clino. Infettare. Dis.* 76 (2023), e544–e552. pmid: 35666513.

[292] G. Witberg et al.: Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization. *N. inglese J.Med.* 385 (2021), 2132-2139. pmid: 34614329.

[293] A. Krug et al.: BNT162b2 Mio/pericardite associata al vaccino negli adolescenti : un'analisi stratificata rischio-beneficio. *Euro. J.Clin. Investire.* 52 (2022), e13759. pmid: 35156705.

[294] GT Chua et al.: Epidemiologia della miocardite/pericardite acuta negli adolescenti di Hong Kong dopo la vaccinazione comirnaty. *Clino. Infettare. Dis.* 75 (2022), 673–681. pmid: 34849657.

[295] MS Kim et al.: Sicurezza comparativa dei vaccini mRNA COVID-19 rispetto ai vaccini antinfluenzali: un'analisi di farmacovigilanza che utilizza il database internazionale dell'OMS. *J.Med. Virolo.* 94 (2022), 1085–1095. pmid: 34709664.

[296] CLF Sun et al.: Aumento degli eventi cardiovascolari di emergenza tra la popolazione sotto i 40 anni in Israele durante il lancio del vaccino e la terza ondata di COVID-19. *Sci. Rep.* 12 (2022), 6978. pmid: 35484304. [297] Ø. Karlstad et al.:

Vaccinazione SARS-CoV-2 e miocardite in uno studio di coorte nordico su 23 milioni di residenti. *JAMA Cardiolo.* 7 (2022), 600–612.
pmid: 35442390.

[298] D. Mevorach et al.: Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel. *N. inglese J.Med.* 385 (2021), 2140–2149. pmid: 34614328.

[299] FTT Lai et al.: Eventi avversi di particolare interesse a seguito dell'uso di BNT162b2 negli adolescenti: uno studio di coorte retrospettivo basato sulla popolazione. *emergente I microbi infettano.* 11 (2022), 885–893. pmid: 35254219.

[300] FTT Lai et al.: Cardite dopo vaccinazione COVID-19 con un vaccino a RNA messaggero e un vaccino virale inattivato: uno studio caso-controllo.
Anna. Interno. Con. 175 (2022), 362–370. pmid: 35073155.

[301] K. Goddard et al.: Rischio di miocardite e pericardite dopo la vaccinazione con BNT162b2 e mRNA-1273 COVID-19. *Vaccino* 40 (2022),
5153–5159. pmid: 35902278.

[302] A. Simone et al.: Miocardite acuta a seguito di una terza dose di vaccinazione mRNA COVID-19 negli adulti. *Int. J. Cardiolo.* 365 (2022), 41–43. pmid: 35870635.

Machine Translated by Google

[303] M. Massari et al.: Sorveglianza attiva post-marketing di miocardite e pericardite a seguito di vaccinazione con vaccini mRNA COVID-19 in persone di età compresa tra 12 e 39 anni in Italia: uno studio di serie di casi multi-database e autocontrollato . *PLoS Med.* 19 (2022), e1004056. pmid: 35900992.

[304] M. Patone et al.: Rischio di miocardite dopo dosi sequenziali di vaccino COVID 19 e infezione da SARS-CoV-2 per età e sesso. *Circolazione* 146 (2022), 743–754. pmid: 35993236.

[305] roba: *Miocardite.* 2022. URL: https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/22129-myocarditis .

[306] O. Tuvali et al.: The Incidence of Myocarditis and Pericarditis in Post COVID-19 Unvaccinated Patients-A Large Population-Based Study. *J.Clin. Con.* 11 (2022). pmid: 35456309.

[307] TM Tu et al.: Incidenza della trombosi venosa cerebrale a seguito di infezione da SARS-CoV-2 rispetto alla vaccinazione mRNA SARS-CoV-2 a Singapore. *Rete JAMA aperta* 5 (2022), e222940. pmid: 35297971.

[308] J. Hippisley-Cox et al.: Rischio di trombocitopenia e tromboembolia dopo vaccinazione covid-19 e test positivo SARS-CoV-2: studio di serie di casi autocontrollato. *BMJ* 374 (2021), n1931. pmid: 34446426.

[309] JD Berild et al.: Analisi degli eventi tromboembolici e trombocitopenici dopo i vaccini AZD1222, BNT162b2 e MRNA-1273 COVID-19 in 3 paesi nordici. *Rete JAMA aperta* 5 (2022), e2217375. pmid: 35699955.

[310] S. Dutta et al.: Analisi degli eventi avversi neurologici riportati in VigiBase dai vaccini COVID-19. *Cureo* 14 (2022), e21376. pmid: 35198288.

[311] R. Hosseini e N. Askari: Una revisione degli effetti collaterali neurologici della vaccinazione COVID-19. *Euro. J.Med. Ris.* 28 (2023), 102 pmid: 36841774.

[312] M. Patone et al.: Complicanze neurologiche dopo la prima dose di vaccini COVID-19 e infezione da SARS-CoV-2. *Nat. Med.* 27 (2021), 2144–2153. pmid: 34697502.

[313] K. Sato et al.: Paralisi del nervo facciale in seguito alla somministrazione di vaccini mRNA COVID 19: analisi di un database di auto-segnalazione. *Int. J. Infettare. Dis.* 111 (2021), 310–312. pmid: 34492394.

[314] R. Shibli et al.: Associazione tra la vaccinazione con il vaccino BNT162b2 mRNA COVID-19 e la paralisi di Bell: uno studio basato sulla popolazione. *La salute regionale Lancet. Europa* 11 (2021), 100236. pmid: 34751262.

[315] Anonimo: *Prednisone.* 2023. URL: https://www.sciencedirect.com/topics/medicina-e-odontoiatria/prednisone.

[316] EYF Wan et al.: Messenger RNA Coronavirus Disease Vaccinazione con BNT162b2 Aumento del rischio di paralisi di Bell: studio di una serie di casi nidificati e autocontrollati. *Clino. Infettare. Dis.* 76 (2023), e291–e298. pmid: 35675702.

Machine Translated by Google

[317] Y.-H. Lai et al.: Eventi avversi del sistema nervoso periferico dopo la somministrazione di vaccini mRNA: una revisione sistematica e meta analisi di studi su larga scala. *Vaccini* 10 (2022). pmid: 36560584.

[318] Y. Yanir et al.: Associazione tra il vaccino BNT162b2 Messenger RNA COVID-19 e il rischio di perdita dell'udito neurosensoriale improvvisa. *JAMA Otorinolaringoiatria. Chirurgia testa collo* 148 (2022), 299–306. pmid: 35201275.

[319] M. Hertel et al.: Le prove del mondo reale da oltre un milione di vaccinazioni COVID-19 sono coerenti con la riattivazione del virus varicella-zoster. *J.Eur. Acad. Dermatolo. Venereolo.* 36 (2022), 1342–1348. pmid: 35470920.

[320] EYF Wan et al.: Ricovero correlato all'herpes zoster dopo vaccinazione inattivata (CoronaVac) e mRNA (BNT162b2) SARS-CoV-2: una serie di casi autocontrollati e uno studio caso-controllo nidificato. *Lancetta Reg. Salute Ovest. Pac.* 21 (2022), 100393 pmid: 35128500.

[321] FP Polack et al.: Sicurezza ed efficacia del vaccino BNT162b2 mRNA Covid 19. *N. inglese J.Med.* 383 (2020), 2603–2615. doi: 10.1056/ nejmoa2034577.

[322] LR Baden et al.: Efficacia e sicurezza del vaccino mRNA-1273 SARS-CoV-2. *N. inglese J.Med.* 384 (2021), 403–416. pmid: 33378609.

[323] *Valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'immunogenicità di BNT162b2 contro COVID-19 in donne incinte sane di età pari o superiore a 18 anni.* 2022. url: https: // trial clinici . gov/ ct2/spettacolo/ NCT04754594.

[324] M. Demasi: *Che fine ha fatto la sperimentazione del vaccino covid di Pfizer nelle donne in gravidanza?* 2023. url: https://maryannedemasi.substack.com/p/exclusive-whatever-happened-to-pfizers .

[325] P. Inc.: *Comirnaty foglietto illustrativo.* 2022. URL: https://www.fda.gov/media/154834/scarica.

[326] M. Inc.: *foglietto illustrativo di Spikevax.* 2022. URL: https://www.fda.gov/media/155675/scarica.

[327] C. per il controllo delle malattie: *vaccini Covid-19 durante la gravidanza o l'allattamento.* 2022. url: https : / / www . Centro per la prevenzione e il controllo delle malattie . gov / coronavirus / 2019 - ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html.

[328] Governo degli Stati Uniti: *vaccino contro il coronavirus: riepilogo delle denunce del cartellino giallo.* 2023. url: https : / / www . gov. uk / governo / pubblicazioni / coronavirus - covid - 19 - vaccino - reazioni avverse / coronavirus - vaccino - sintesi - di - cartellino giallo - segnalazione.

[329] JA Thorp et al.: COVID-19 Vaccines: The Impact on Gravidanza Out comes and Mestrual Function. *Marmellata. Fis. Surg.* 28 (0), 28–34.

Machine Translated by Google

[330] Interfaccia VAERS presso CDC WONDER: *dati al 7 aprile 2023, recuperati utilizzando i termini di ricerca "Infertilità" e "Aborto spontaneo" per "COVID 19 Vaccine" e "Tutti i prodotti vaccinali" in "Tutti i territori".* 2023. URL: https://wonder.cdc.gov/vaers.html.

[331] A. Mascolo et al.: Esiti materni, fetali e neonatali tra le donne in gravidanza che ricevono la vaccinazione COVID-19: lo studio preg-co-vax. *Davanti. Immunolo.* 13 (2022), 965171. pmid: 36263025.

[332] KMN Lee et al.: Indagare le tendenze in coloro che sperimentano cambiamenti di sanguinamento struale maschile dopo la vaccinazione SARS-CoV-2. *Sci. Avv.* 8 (2022). doi: 10.1126/sciadv.abm7201.

[333] T. Parotto et al.: COVID-19 and the surge in Decidual Cast Shedding. *La Gazzetta delle scienze mediche* 3 (2022), 107-117. doi: 10.46766/thegms. pubheal.22041401.

[334] M. DeSilva et al.: Valutazione degli eventi avversi acuti dopo la vaccinazione contro il Covid-19 durante la gravidanza. *N. inglese J.Med.* 387 (2022), 187–189. pmid: 35731916.

[335] M. Sadarangani et al.: Sicurezza dei vaccini COVID-19 in gravidanza: uno studio di coorte della rete Canadian National Vaccine Safety (CANVAS). *Lancetta infetta. Dis.* 22 (2022), 1553–1564. pmid: 35964614.

[336] A. Dick et al.: Sicurezza della vaccinazione SARS-CoV-2 durante gli esiti ostetrici della gravidanza da un ampio studio di coorte. *BMC Gravidanza Parto* 22 (2022), 166. pmid: 35227233.

[337] A. Dick et al.: Sicurezza del terzo vaccino SARS-CoV-2 (dose di richiamo) durante la gravidanza. *Sono. J. Ostet. Ginecolo.* 4 (2022), 100637. pmid: 35398583.

[338] I. Gat et al.: La vaccinazione contro il Covid-19 BNT162b2 compromette temporaneamente la concentrazione di sperma e il numero totale di mobili tra i donatori di seme. *Andrologia* (2022). pmid: 35713410.

[339] C. per il controllo delle malattie: *garantire la sicurezza del vaccino COVID-19 negli Stati Uniti.* 2022. url: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety.html .

[340] P. Duesberg: *AIDS infettivo: siamo stati ingannati?* Libri del Nord Atlantico, 1995. URL: https://www.duesberg.com/books/pdbinfaids.html.

[341] P. Duesberg: *Inventare il virus dell'AIDS.* Regnery Publishing, 1996. url: https : / / www . sportello di ricerca . net / pubblicazione / 261948355 Inventing_the_AIDS_Virus. _

[342] D. Rasnick: *Costante 1 milione di HIV+ negli USA 1986-2019.* 2019. URL: http://www.davidrasnick.com/aids/constant- one- million hiv.html.

[343] DJ DeNoon: *50.000 nuove infezioni da HIV ogni anno negli Stati Uniti* 2011. url: https://www.webmd.com/hiv-aids/news/20110803/50000-new-hiv-infections-each-year-in-us .

Machine Translated by Google

[344] J. Prejean et al.: Stima dell'incidenza dell'HIV negli Stati Uniti, 2006-2009. *PLoS One* 6 (2011), e17502. pmid: 21826193.

[345] Anonimo: un cluster di sarcoma di Kaposi e polmonite da Pneumocystis carinii tra residenti maschi omosessuali di Los Angeles e Orange Counties, California. *MMWR* 31 (1982), 305–7. pmid: 6811844.

[346] I. Young: *The Poppers Story: l'ascesa e la caduta e l'ascesa della "droga gay".* 1995. URL: https://duesberg.com/articles/iypoppers.html.

[347] J. Lauritsen: *La guerra dell'AIDS: propaganda, speculazione e genocidio dal complesso medico-industriale.* Asclepio, New York, 1993. URL: http://www.paganpressbooks.com/jpl/TAW-1.PDF.

[348] M. Chappelle: Recensione del libro “The AIDS War; Propaganda, affarismo e genocidio dal complesso medico-industriale” di John Lauritsen. *Rassegna di Bloomsbury* (1994). url: https : / / www . libri di stampa pagani . com/ TAWREV1.HTM.

[349] Anonimo: *Rapporto di sorveglianza dell'HIV/ AIDS: casi di HIV e AIDS negli Stati Uniti segnalati fino al dicembre 1997.* 1997. url: https: // www. cdc . gov / hiv / pdf / biblioteca / rapporti / sorveglianza / cdc - hiv - rapporto-di-sorveglianza-1997-vol-9-2.pdf.

[350] D. Rasnick: *L'AIDS o anche l'HIV si trasmettono sessualmente? Dibattito nel BMJ & JAIDS 2001-2004.* 2005.url: https://archive.org/details/rasnick-2005 .

[351] M. Guliyev et al.: Screening dell'inserzione del retrovirus-H endogeno umano. *Neo. Con. Corda.* 7 (2013), 1305–9. pmid: 23358623.

[352] NS Padian et al.: Trasmissione eterosessuale del virus dell'immunodeficienza umana (HIV) nella California settentrionale: risultati di uno studio decennale. *Sono. J. Epidemial.* 146 (1997), 350–7. pmid: 9270414.

[353] D. Gisselquist et al.: Infezioni da HIV nell'Africa subsahariana non spiegate dalla trasmissione sessuale o verticale. *Int. J. STD AIDS* 13 (2002), 657–66. pmid: 12396534.

[354] JA Jacquez et al.: Ruolo dell'infezione primaria nelle epidemie di infezione da HIV nelle coorti gay. *J. Acquis. Deficit immunitario. Sindr. 1988* 7 (1994), 1169–84. pmid: 7932084.

[355] R. Root-Bernstein: *Ripensare l'AIDS: il costo tagico del consenso prematuro* . The Free Press/ Macmillan, 1993. url: http://www.duesberg. com/subject/rrbbrethink.html.

[356] H. Miller et al.: *AIDS: Il secondo decennio.* National Academies Press (Stati Uniti), 1990 pmid: 25144007.

[357] S. Barton et al.: Anticorpo HTLV-III nelle prostitute. *Lancetta* 326 (1985), 1424 pmid: 2867414.

[358] S. Day et al.: Prostitute e sanità pubblica. *BMJ* 297 (1988), 1585. pmid: 3147086.

Machine Translated by Google

[359] KC Hyams et al.: Infezione da HIV in una popolazione di prostitute non tossicodipendenti . *Scand J Infect Dis* 21 (1989), 353–4. pmid: 2756346.

[360] W. Kopp e E. Dangl-Erlach: [monitoraggio HTLV-III nelle prostitute in Vienna]. *Vienna. Settimanale clinico* 98:695-8 (1986). pmid: 3466478.

[361] R. Lüthy et al.: Prevalenza di anticorpi HIV tra le prostitute a Zurigo, Svizzera. *Settimanale clinico* 65:287-8 (1987). pmid: 3495694.

[362] E. Burkett: *L'HIV è colpevole?* 1990. URL: https://archive.org/details/burkett-1990 .

[363] N. Hodgkinson: *AIDS: possiamo essere positivi?* 1992. url: https://archivio.org/dettagli/hodgkinson-1992.

[364] P. Pradhan et al.: Incredibile somiglianza di inserti unici nella proteina spike 2019-nCoV con HIV-1 gp120 e Gag. *bioRxiv* (2020). doi: 10.1101/2020.01.30.927871.

[365] C. McGovern: *Premio Nobel: vaccinazione di massa COVID un "errore inaccettabile".* 2021. url: https: / / www . lifesitenews. com / news / nobel - premio - vincitore - messa - covid - vaccinazione - un - inaccettabile-errore-che-sta-creando-le-varianti/.

[366] C. Kline: *Department of Health & Human Servcies / Media Alert.* 1987. URL: http://www.duesberg.com/about/hhsalert.html.

[367] PH Duesberg: Retrovirus come agenti cancerogeni e patogeni: aspettative e realtà. *ricerca sul cancro* 47 (1987), 1199-220. pmid: 3028606.

[368] Anonimo: *Workshop dell'OMS sull'AIDS in Africa centrale; Bangui, Repubblica Centrafricana, dal 22 al 25 ottobre 1985.* 1985. url: https://archive org/details/who-1985.

[369] D. Rasnick e C. Fiala: *Ma... e l'Africa?* 2003. url: https: //www.altheal.org/statistics/africar&f.htm.

[370] D. Rasnick e C. Fiala: *Ma... e l'Africa? Aggiornamento (2006).* 2006. URL: https://archive.org/details/rasnick-2006.

[371] Anonimo: *Uganda Population and Housing Census 2002.* 2002. url: https://www.parliament.go.ug/cmis/browser?id=73df60ae 3c3b-459c-a315-292c4f9d600b%3B1.0.

[372] Anonimo: Situazione globale della pandemia di HIV/AIDS, fine 2001. Part I. *Wkly Epidemiol Rec* 76 (2001), 381–6. pmid: 11775288.

[373] Anonimo: *Rapporto del comitato consultivo presidenziale sull'AIDS.* 2001. url: https: //archive.org/details/presidential-2001.

[374] PH Duesberg et al.: AIDS dal 1984: nessuna prova di una nuova epidemia virale, nemmeno in Africa. *Ital. J. Anat. Embrione.* 116 (2011), 73-92. pmid: 22303636.

[375] Anonimo: La Dichiarazione di Durban. *Natura* 406 (2000), 15–6. pmid: 10894520.

Machine Translated by Google

[376] S. Mhlongo et al.: HIV una malattia a trasmissione sessuale? Un'analisi dell'ultimo screening prenatale per l'HIV e la sifilide dal Sud Africa. *Int. J. STD AIDS* 14 (2003), 574–6. pmid: 12935393.

[377] Anonimo: *Rapporto / National HIV and Syphilis Prevalence Survey South Africa 2006.* 2006. url: https: // archivio. org / dettagli / sud - africa-2006.